

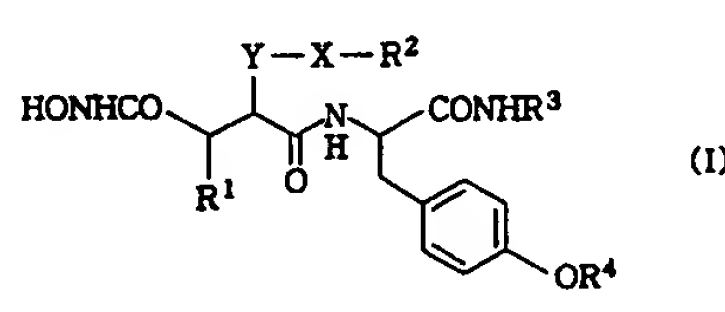
PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

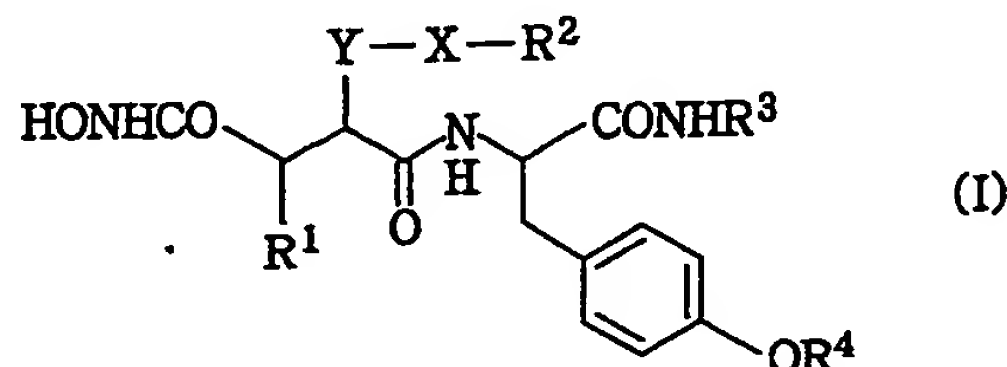


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07C 259/06, 323/22, 327/32 A61K 31/16, 31/255	A1	(11) 国際公開番号 WO 93/09090 (43) 国際公開日 1993年5月13日 (13.05.1993)
(21) 国際出願番号 PCT/JP92/01421 (22) 国際出願日 1992年11月2日 (02. 11. 92) (30) 優先権データ 特願平3/318467 1991年11月6日 (06. 11. 91) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 磯村八州男 (ISOMURA, Yasuo) [JP/JP] 〒302-01 茨城県北相馬郡守谷町薬師台三丁目4番8号 Ibaraki, (JP) 赤松清二郎 (AKAMATSU, Seiji) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮四丁目8番3-6-606 Ibaraki, (JP) 余田 徹 (YODEN, Toru) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-205 Ibaraki, (JP) 工藤雅文 (KUDO, Masafumi) [JP/JP] 〒302-01 茨城県北相馬郡守谷町薬師台七丁目8番19号 Ibaraki, (JP) 須賀 亮 (SUGA, Akira) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-328 Ibaraki, (JP)		(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BB, BE (欧州特許), BF (OAPI特許), BG, BJ (OAPI特許), BR, CA, CF (OAPI特許), CG (OAPI特許), CH (欧州特許), CI (OAPI特許), CM (OAPI特許), CS, DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FI, FR (欧州特許), GA (OAPI特許), GB (欧州特許), GN (OAPI特許), GR (欧州特許), HU, IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, LK, LU (欧州特許), MC (欧州特許), MG, ML (OAPI特許), MN, MR (OAPI特許), MW, NL (欧州特許), NO, PL, RO, RU, SD, SE (欧州特許), SN (OAPI特許), TD (OAPI特許), TG (OAPI特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : HYDROXAMIC ACID DERIVATIVE (54) 発明の名称 ヒドロキサム酸誘導体 <div style="text-align: center;"> (I)</div> (57) Abstract <p>A compound represented by general formula (I), a pharmaceutical composition containing same, a process for the production thereof, and an intermediate therefor. In formula (I) R¹ represents lower alkyl which may be substituted by a substituent selected from the group consisting of mercapto, lower alkylthio, arylthio and lower acylthio; R², R³ and R⁴ may be the same or different from one another and each represents lower alkyl; X represents oxygen or sulfur; and Y represents a single bond or lower alkylene. The compound (I) has a matrix metalloprotease inhibitory activity and is useful for preventing and treating diseases caused by the progress of connective tissue breakage.</p>		

(57) 要約

一般式 (I)



(式中の記号は以下の意味を表わす。

R¹ : メルカプト基, 低級アルキルチオ基, アリールチオ基及び低級アシルチオ基からなる群より選択された置換基で置換されていてもよい低級アルキル基。

R², R³ 及び R⁴ : 同一又は異って, 低級アルキル基。

X : 酸素原子又は硫黄原子。

Y : 単結合又は低級アルキレン基。)

で示される化合物, その医薬組成物, その製造法及びその中間体。
本発明化合物 (I) はマトリックスメタロプロテアーゼ阻害活性を有し, 結合組織破壊の亢進に基づく疾患の予防, 治療剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CS チェッコスロヴァキア
CZ チェッコ共和国
DE ドイツ
DK デンマーク
FI フィンランド
ES スペイン

FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
GN ギニア
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
KZ カザフスタン
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア

MW マラウイ
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SK スロヴァキア共和国
SN セネガル
SU ソビエト連邦
TD チャード
TG トーゴ
UA ウクライナ
US 米国
VN ベトナム

明 細 書

ヒドロキサム酸誘導体

技術分野

本発明は、結合組織破壊の亢進に基づく疾患の予防、治療剤として
5 有用なヒドロキサム酸誘導体、その製造法及びそれを含有する医薬組成物などに関する。

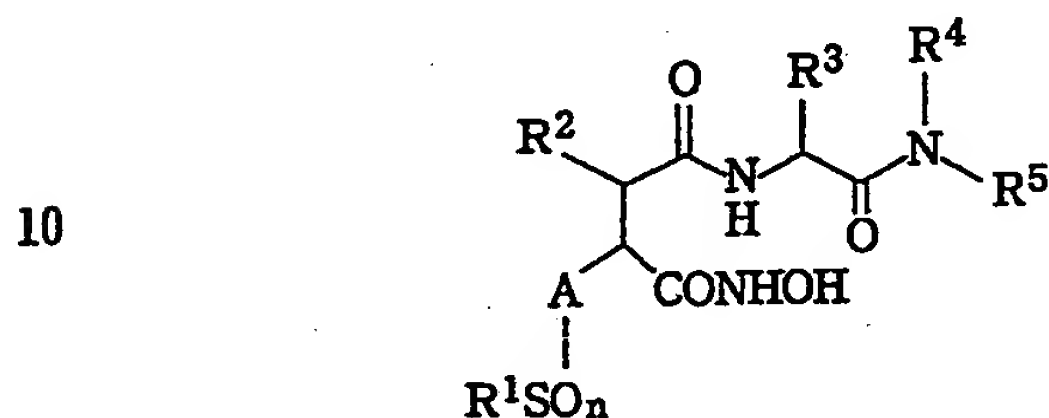
背景技術

哺乳動物の結合組織の主要な構成成分であるコラーゲンやプロテ
10 オグリカン、マトリックスメタロプロテアーゼ (Matrix Metalloprotease : MMP) によって特異的に分解された後、他の
蛋白分解酵素によって分解されると考えられている。マトリックス
メタロプロテアーゼとしては、これまでコラゲナーゼ (MMP1)、ゼ
ラチナーゼ (MMP2)、プロテオグリカナーゼ (MMP3) などが知ら
15 れている。結合組織の代謝調節には、これらのマトリックスメタロ
プロテアーゼと、その生体内阻害因子である組織阻害剤 (Tissue Inhibitor
of Metalloprotease : TIMP) や α_2 -マクログロブリンが大きく
関与しており、結合組織破壊の亢進は、そのマトリックスメタロ
プロテアーゼと生体内阻害剤のレベルがアンバランスを来し、マトリッ
20 クスメタロプロテアーゼが過剰になり、コラーゲンやプロテオグリカ
ンを分解することによって惹き起こされと考えられている。

従って、結合組織破壊が亢進することによって惹起するといわれて
いる慢性関節リウマチ、変形性関節炎などの関節炎、歯周疾患、角膜
潰瘍、表皮水泡症、腫瘍性浸潤及び骨吸収疾患などの予防、治療には、
25 マトリックスメタロプロテアーゼによる分解を抑制するマトリッ
クスメタロプロテアーゼ阻害剤が組織破壊を抑える上で有用であると
考えられる。

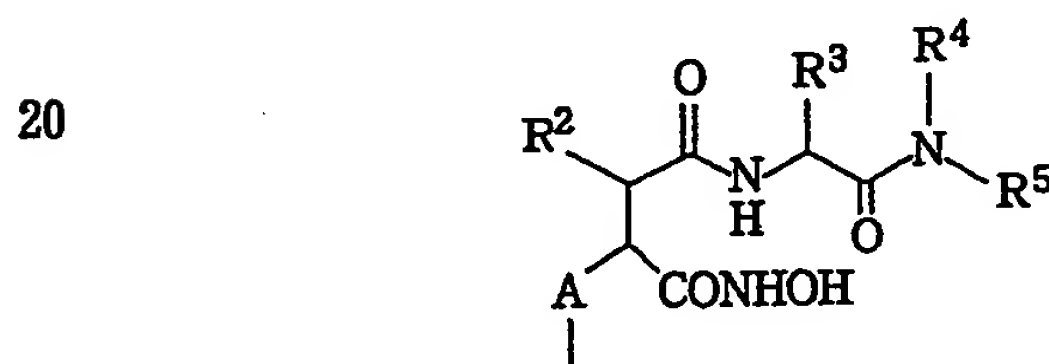
従来、コラゲナーゼの酵素活性を阻害してコラーゲンの分解を抑制する医薬化合物の開発研究が行われており、大別すればある種のリン酸誘導体と、ヒドロキサム酸誘導体が報告されている。

特に本発明化合物に関連するヒドロキサム酸誘導体としては特表
 5 平4-502008号(国際公開WO90/05719)公報が挙げられ、該公報には、ヒドロキサム酸に基礎を置くコラゲナーゼ阻害剤として次の一般式で示される化合物が開示されている。



(ただし、式中、

15 R¹はC₁-C₆アルキル、フェニル、チオフェニル、置換フェニル、フェニル(C₁-C₆)アルキル、ヘテロサイクリル、(C₁-C₆)アルキルカルボニル、フェナシルまたは置換フェナシル基を現すか、あるいはn=0の場合には、R¹はR^xが下記の基である-SR^xを現すものである。



25 R²は、水素原子またはC₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルケニル、フェニル(C₁-C₆)アルキル、シクロアルキル(C₁-C₆)アルキル、またはシクロアルケニル(C₁-C₆)アルキルを現す。

R³は、アミノ酸側鎖またはC₁-C₆アルキル、ベンジル、(C₁-C₆アルコキシ)ベンジル、ベンジルオキシ(C₁-C₆アルキル)またはベンジルオキシベンジル基を現す。

R¹ は、水素原子または C₁ - C₆ アルキルを現す。

R⁵ は、水素原子またはメチル基を現す。

n は、0, 1 または 2 の整数である。

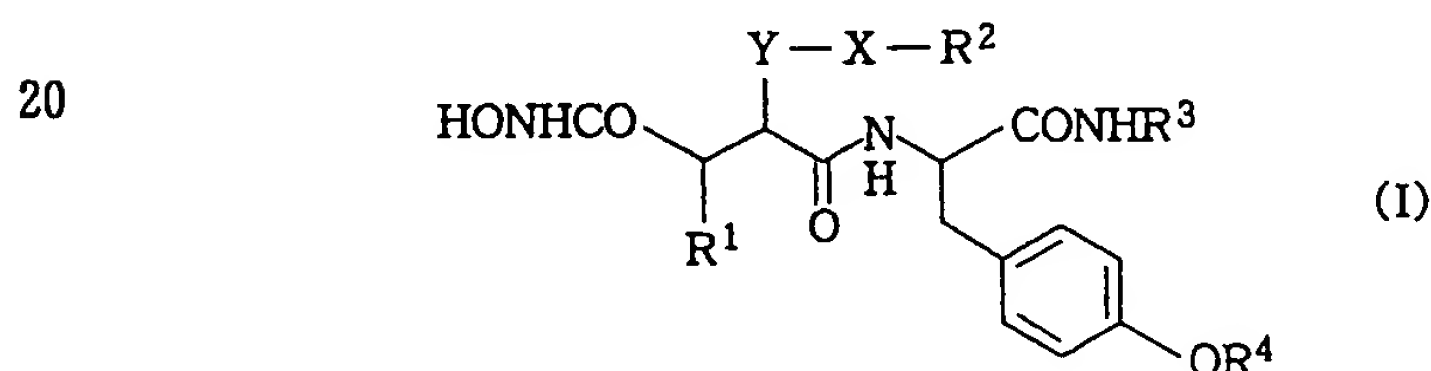
そして、A は C₁ - C₆ 炭化水素鎖、任意に 1 種またはそれ以上の C₁ - C₆ アルキルによる置換、フェニルまたは置換フェニル基を現す)

しかしながら、これまでのコラゲナーゼ阻害剤の薬理学的、毒性学的、あるいは物理化学的性質に鑑み、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤としては、生体内 (in vivo) における確実な薬理活性あるいは薬理活性の増強、他のマトリックスメタロプロテアーゼに対する効力範囲の増大、毒性の軽減または溶解性の改善など、いずれかにおいての改良が要望されている。

発明の開示

本発明者らは、従来のコラゲナーゼ阻害剤と化学構造を異にする新規なヒドロキサム酸誘導体に優れたコラゲナーゼ阻害活性を認め、結合組織破壊の亢進に基づく疾患の予防、治療剤になりうることを見出して本発明を完成させるに至った。

すなわち、本発明は一般式 (I)



(式中の記号は以下の意味を表わす。)

25 R¹ : メルカプト基, 低級アルキルチオ基, アリールチオ基及び低級アシルチオ基からなる群より選択された置換基で置換されていてもよい低級アルキル基。

R² , R³ 及び R⁴ : 同一又は異って、低級アルキル基。

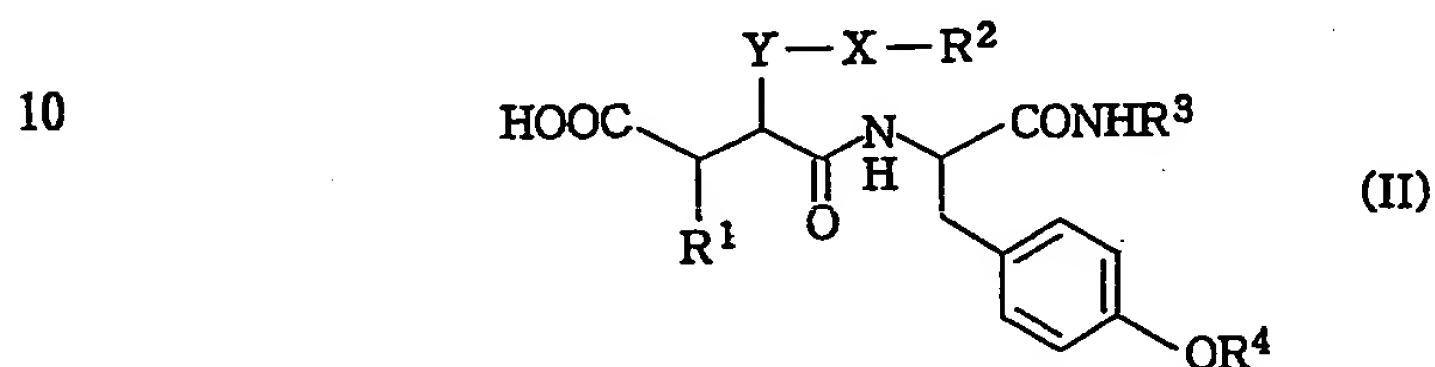
X : 酸素原子又は硫黄原子。

Y：単結合又は低級アルキレン基。)

で示される化合物，製薬学的に許容されるその塩，製薬学的に許容されるその水和物，製薬学的に許容されるその溶媒和物，又はその立体異性体に関する。

5 また，本発明は前記化合物 (I) などの製造法あるいはそれらを含む有する医薬組成物に関する。

さらに，本発明は前記化合物 (I) の製造中間体として有用な下記一般式 (II)



(式中， R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ，X 及び Y は前記の意味を有する)

15 で示される化合物，その塩又はその立体異性体に関する。

本発明化合物 (I) は，前記特表平 4 - 502008 号公報記載の化合物の R^2 に対応する部分に $-Y-X-R^2$ を有しており，エーテル又はチオエーテル構造となっている点に化学構造上の特徴を有する。また，該公報実施例においてはその R^3 がベンジル基である化合物のみ
20 が開示されているだけであり，本発明化合物はその R^3 に対応する基が，低級アルコキシ基で必ず置換されたベンジル基である点においても，該公報に具体的に開示された化合物と化学構造を異にしている。

さらに，前記公報には生体外におけるコラゲナーゼ活性が開示されているのみで生体内における効果の開示はない。

25 以下に本発明化合物につき詳述する。

本明細書の一般式の定義において，「低級」とは炭素数が 1 乃至 6 個の直鎖状又は分岐状の炭素鎖を意味する。

従って，「低級アルキル基」は直鎖状又は分岐状の C_{1-6} アルキル基であり，具体的には例えばメチル基，エチル基，プロピル基，イソ

プロピル基, ブチル基, イソブチル基, sec-ブチル基, tert-ブチル基, ペンチル基, イソペンチル基, ヘキシル基, イソヘキシル基等が挙げられる。

とりわけ, R^1 , R^3 及び R^4 の低級アルキル基や置換されていてもよい低級アルキル基の低級アルキル基としては, 直鎖状又は分岐状の C_{1-4} アルキル基が好適であり, 特にメチル基が至適なものとして挙げられる。また, R^2 の低級アルキル基の好適なものとしては, 直鎖状または分岐状の C_{1-4} アルキル基が挙げられ, 中でもプロピル基が最も好ましい。

R^1 の低級アルキル基の置換基である「低級アルキルチオ基」としては, 具体的にはメチルチオ基, エチルチオ基, プロピルチオ基, イソプロピルチオ基, ブチルチオ基, イソブチルチオ基, sec-ブチルチオ基, tert-ブチルチオ基, ペンチルチオ基, ヘキシルチオ基などの直鎖状又は分岐状の C_{1-6} アルキルチオ基, 中でもメチルチオ基, イソプロピルチオ基などの C_{1-4} アルキルチオ基が好適な基として挙げられる。

置換基の「アリールチオ基」としては, 具体的には例えばフェニルチオ基, トリルチオ基, メトキシフェニルチオ基, ナフチルチオ基などの C_{6-10} アリールチオ基が挙げられ, 中でもフェニルチオ基が好適である。

また, 置換基の「低級アシルチオ基」としては, 具体的には例えばホルミルチオ基, アセチルチオ基, プロピオニルチオ基, ブチリルチオ基, イソブチリルチオ基, バレリルチオ基, ヘキサノイルチオ基等の直鎖状又は分岐状の C_{1-6} アシルチオ基が挙げられるが, 中でもアセチルチオ基が好適なものとして挙げられる。

さらに, Yが示す「低級アルキレン基」としては, 具体的には例えばメチレン基, エチレン基, メチルメチレン基, トリメチレン基, プロピレン基, テトラメチレン基, ペンタメチレン基, ヘキサメチレン基などの直鎖状又は分岐状の C_{1-6} アルキレン基が挙げられ, 中でも

メチレン基などの C_{1-3} アルキレン基が好適である。

本発明化合物 (I) 及び (II) は、塩基との塩を形成する。本発明には化合物 (I) の製薬学的に許容される塩や化合物 (II) の塩も含まれ、このような塩としては、具体的には例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウムとの塩、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、リジン、オルニチンなどの有機塩基との塩やアンモニアとの塩が挙げられる。

また、本発明化合物 (I) 及び (II) は、分子中に少なくとも3個以上の不斉炭素原子を有し、その存在に基づく立体異性体が少なくとも8個以上存在する。本発明には化合物 (I) 及び (II) の光学対掌体やジアステレオマーなど全ての立体異性体及びその混合物（ラセミ体）が含まれ、本明細書、請求の範囲において立体異性体の用語は異性体混合物も含むものと解されるべきである。

さらに、本発明は、これら化合物 (I) の製薬学的に許容される水和物、製薬学的に許容される各種溶媒和物や結晶多形をも包含する。

本発明化合物 (I) 中、好適な化合物としては、 $-Y-X-R^2$ がプロポキシメチル基又はプロピルチオ基である化合物が挙げられ、とりわけ $-Y-X-R^2$ がプロポキシメチル基又はプロピルチオ基であって、かつ R^1 が低級アルキル基又は低級アルキルチオメチル基である化合物が特に好適である。

本発明の代表的な目的化合物を例示すれば以下の通りである。

(1) $N^a - [3 - (N - \text{ヒドロキシカルバモイル}) - 4 - \text{メチルチオ} - 2 - \text{プロポキシメチル}) \text{ブチリル}] - N, O - \text{ジメチルチロシンアミド}$, 製薬学的に許容されるその塩及びその立体異性体

(2) $N^a - [3 - (N - \text{ヒドロキシカルバモイル}) - 4 - \text{イソプロピルチオ} - 2 - \text{プロポキシメチル}) \text{ブチリル}] - N, O - \text{ジメチルチロシンアミド}$, 製薬学的に許容されるその塩及びその立体異性体

(3) N^o - [3 - (N - ヒドロキシカルバモイル) - 2 - プロピルチ
オ) ブチリル] - N, O - ジメチルチロシンアミド, 製薬学的に
許容されるその塩 及びその立体異性体

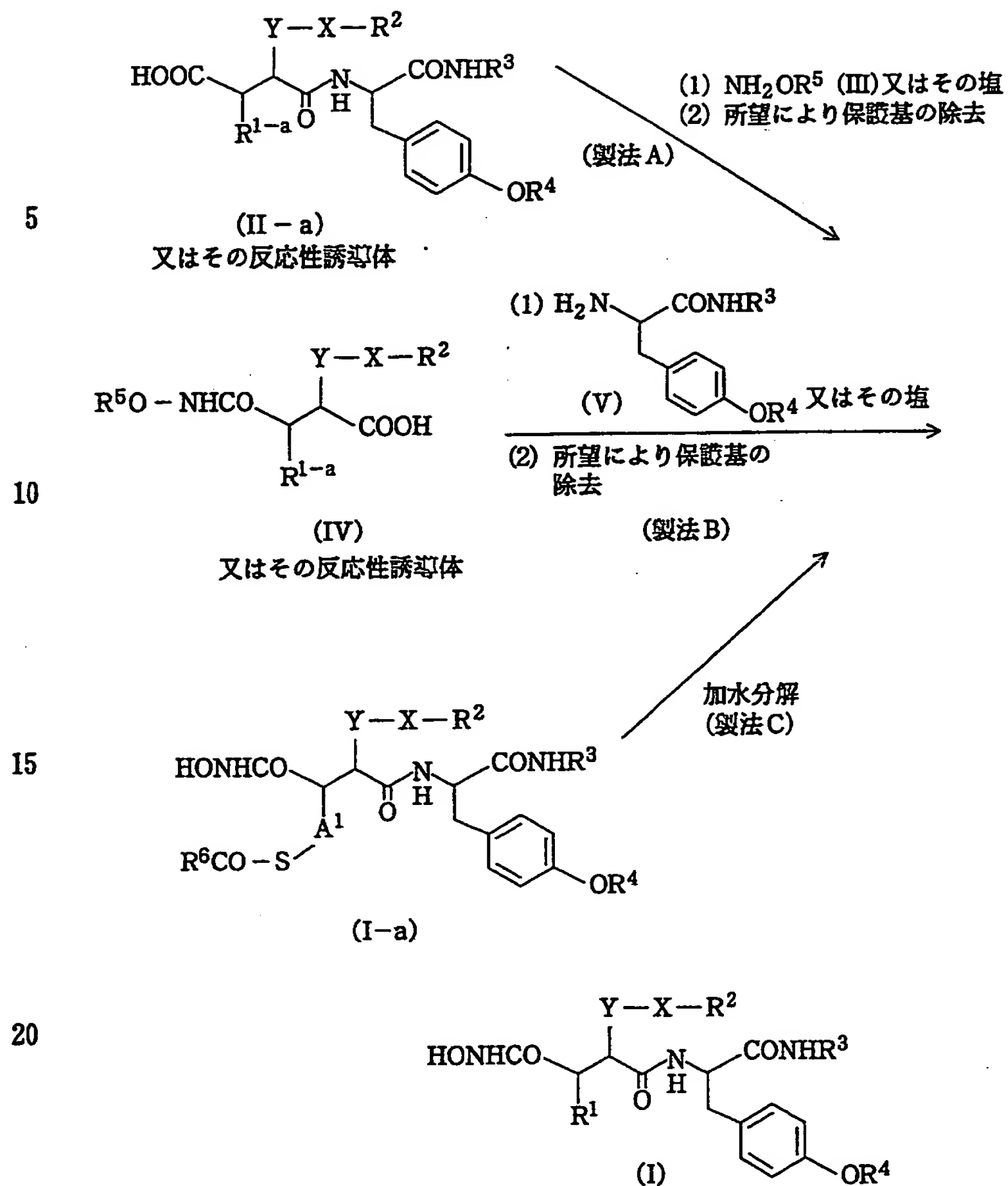
一般式 (I) で示される本発明の目的化合物はその基本骨格及び置
換基の特徴を利用して種々の合成法により製造できる。以下にその
代表的な製造法を示す。

10

15

20

25



- 25 (反応式中, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X 及び Y は前記の意味を有し, R^{1-a} はメルカプト基で置換された低級アルキル基を除く R^1 と同一の基を, R^5 は水素原子又は保護基を, R^6 は水素原子又は C_{1-5} アルキル基を, A^1 は低級アルキレン基を意味する)

本発明化合物 (I) は, R^1 がメルカプト基で置換された低級アルキ

ル基以外の化合物については、対応するカルボン酸 (II - a) 又はその反応性誘導体と一般式 (III) で示される保護されていてもよいヒドロキシルアミン又はその塩とを反応させ、所望により次いで保護基を除去する (製法 A) か、若しくは一般式 (IV) で示される保護されていてもよいカルボン酸又はその反応性誘導体と一般式 (V) で示されるアミン又はその塩とを反応させてアミド化し、所望により次いで保護基を除去する方法 (製法 B) により、また R¹ がメルカプト低級アルキル基のときは、対応するアシルチオ低級アルキル基を有する化合物 (I - a) を加水分解する方法 (製法 C) により製造することができる。

以下各製法につき詳述する。

製法 A

この方法はカルボン酸又はその反応性誘導体からヒドロキサム酸を製造する反応を利用するものであり、その常法を適用することができる。

化合物 (II - a) の反応性誘導体としては、メチルエステル、エチルエステル、イソブチルエステル、tert - ブチルエステル、ベンジルエステル、p - メトキシベンジルエステルなどの通常のエステル；酸クロライドの如き酸ハライド；p - ニトロフェノール等のフェノール系の化合物や 1 - ヒドロキシスクシンイミド、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) 等の N - ヒドロキシルアミン系の化合物と反応させて得られる活性エステル；対称型酸無水物；アルキル炭酸、p - トルエンスルホン酸や他の有機酸とを反応させて得られる有機酸系の混合酸無水物や塩化ジフェニルホスホリル、N - メチルモルホリンとを反応させて得られるリン酸系の混合酸無水物；等が挙げられるが、アルキル炭酸混合酸無水物を使用するのが、容易に目的物とすることができるので、特に有利である。

遊離のカルボン酸 (II - a) を使用するときは、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) などの縮合剤の存在下に反応させる。

反応は、使用する反応性誘導体によっても異なるが、通常N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等の反応に不活性な有機溶媒あるいはこれらの混合溶媒中、化合物(II-a)又はその反応性誘導体と保護されていてもよいヒドロキシルアミン又はその塩とを等モル乃至一方をやや過剰量用いて、冷却下乃至室温下に行うのが有利である。

なお、反応に際してN-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、ピコリン、ルチジン、トリトンBなどの塩基を添加するのが反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

保護基としてはベンジル基や2, 6-ジクロロベンジル基、2-ニトロベンジル基などの置換ベンジル基などのベンジル系の保護基やベンジルオキシカルボニル基などのアシル系の保護基等水酸基の保護基が用いられ、これらの保護基はいずれも接触還元で除去できる他、ベンジル系の保護基は酸で処理することにより、アシル系の保護基はアルカリケン化により容易に除去することができる。

製法B

この方法はカルボン酸又はその誘導体からアミドを製造するものであり、アミド化あるいはペプチド化の常法を適用できる。

この方法における反応性誘導体としては、酸クロライド、酸ブロマイドの如き酸ハライド；酸アジド；製法Aと同様の活性エステル；対称型酸無水物；製法Aと同様の混合酸無水物；等が挙げられる。

また、化合物(IV)を遊離酸あるいは前記活性エステルで反応させるときは、前記DCCの他、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジドやジエチルホスホリルシアニドなどの縮合剤の存在下に反応させることもできる。

特に本発明においては、HOBT-DCC法など活性エステルと縮合

剤との共存下での反応が有利である。

反応は、製法 A のヒドロキサム酸製造の有機溶媒とほぼ同様の有機溶媒中、化合物 (IV) 又はその反応性誘導体と化合物 (V) 又はその塩とをほぼ等モル乃至一方をやや過剰量として、通常冷却下乃至室温下に行うのが有利である。

また、製法 A と同様塩基の存在下に反応させるのが反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

保護基及びその除去については製法 A と同様である。

製法 C

この方法はチオエステルの加水分解であり、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化アンモニウム、炭酸アンモニウムやカルバミン酸アンモニウムなどのアルカリの水性溶媒を用いて処理することにより実施できる。

その他の製造法

本発明化合物 (I) は、上記製法 C 以外の置換基の変換方法によっても製造できる。以下に主な置換基の変換法について説明する。

(1) 還元

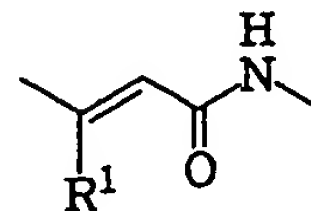
R^1 が低級アルキル基である化合物は対応する R^1 が低級アルケニル基又は低級アルキリデン基である化合物を還元することによって得ることができる。この還元の方法としては、たとえば水素付加反応として好ましくはパラジウム-炭素等の触媒下の接触還元処理が挙げられる。触媒還元はトルエン、メタノール、エタノールなどの不活性溶媒中、室温乃至加温下で行われる。

(2) 付加

a. R^1 が低級アルキルチオ低級アルキル基、アリールチオ低級アルキル基、低級アシルチオ低級アルキル基である化合物は、対応する R^1 が低級アルケニル基又は低級アルキリデン基である化合物に、対応する低級アルキルメルカプタン、アリールメルカプタン、チオ低級アルカン酸を無溶媒下あるいはメタノールな

どの不活性溶媒中室温下に付加反応処理することによって得ることができる。

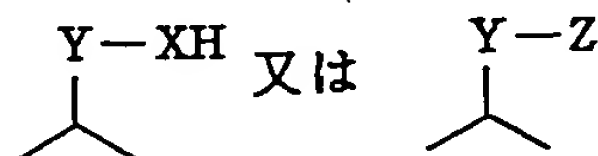
b. Yが単結合で、Xが硫黄原子である化合物は、部分構造



5 を有するアルケン酸アミド誘導体に、対応する低級アルキルメルカプタンをaと同様に付加反応処理することによって製造できる。

(3) エーテル化、チオエーテル化

a. 本発明化合物 (I) は、部分構造



10 (Z: ハロゲン原子) である化合物と、 R^2-Z (Z: 前記に同じ) 又は R^2-XH とを水素化ナトリウムなどの塩基の存在下に反応させる常法のエーテル化、チオエーテル化反応を適用することにより製造できる。

15 b. R^1 が低級アルキルチオ低級アルキル基、アリールチオ低級アルキル基である化合物も、aと同様に対応するチオールとハライドとの反応により製造できる。

一方、中間体 (II) は後記参考例により、あるいはその方法に準じて製造できる。

20 上記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩、水和物あるいは各種の溶媒和物として単離され、精製される。塩は通常の造塩反応に付すことにより製造できる。

単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

25 また、各立体異性体やジアステレオマー混合物などは常法、たとえば分別結晶化またはクロマトグラフィー等により分離できる。

産業上の利用可能性

本発明化合物 (I)、製薬学的に許容されるその塩、製薬学的に許容されるその水和物などは、優れたマトリックスメタロプロテアーゼ阻

害活性を有しており、さらに、ウサギ変形性関節炎モデルにおいて有効であることを立証できることにより、縮合組織破壊の亢進が主な原因と考えられるヒト及び温血動物の慢性関節リウマチ、変形性関節炎などの関節炎、歯周疾患、角膜潰瘍、表皮水泡症、腫瘍性浸潤及び骨吸収疾患などの予防、治療に有用である。

また、化合物 (II) は上記有用な化合物 (I) の製造中間体として有用である。化合物 (II) から化合物 (I) を製造する反応経路は前記方法の記載あるいは参考例の記載により明らかである。

本発明化合物のマトリックスメタロプロテアーゼ阻害作用は、コラゲナーゼに対する阻害活性で確認された。

コラゲナーゼ阻害活性は以下の方法で測定されたものである。

(1) コラゲナーゼに対する阻害活性の測定法

M. butyricum 10mg/ml (流動パラフィン) を Lewis ラットの尾根部に 0.1ml 投与し、3~4 週間後のアジュバント関節炎発症ラットの膝関節より膝蓋骨を含む骨膜組織を採取する。これを 0.2% ラクトアルブミン MEM 培地で 2 日間培養する。この培養上清中、コラゲナーゼに対する阻害を永井らの方法 [炎症 4 (2), 123 (1984) 参照] に基づき蛍光標識コラーゲンを用いて測定した。

培養上清中コラゲナーゼをトリプシンで活性化し、一方、次にトリプシンは過剰の大豆トリプシン抑制剤で不活性化する。次に阻害剤を加えてから基質コラーゲンを加え 36℃ で反応させる。2~数時間後エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) で反応を停止し、コラーゲン分解産物のみを 70% エタノールで抽出する。これを遠心処理し、抽出された分解物の蛍光強度を 520nm (Em) / 495nm (Ex) で測定した。

その結果、実施例の殆どの化合物のコラゲナーゼ活性 (IC_{50} 値) は 10^{-9} 乃至 10^{-10} M の値を示した。

(2) 変形性関節炎モデル

ウサギ変形性関節炎モデルにおける評価は、Arthritis and Rheumatism

26, 875 (1983) ; 同 26, 1132 (1983) ; 同 26, 1380 (1983)
に記載された方法により測定する。

本発明化合物は上記ウサギ変形性関節炎モデルを用いた試験法で有効であることを立証できる。

- 5 一般式 (I) で示される化合物、製薬学的に許容されるその塩や製薬学的に許容される水和物などの1種または2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的（舌
10 下投与を含む）または非経口的（関節内投与を含む）に投与される。

- 本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当り経口で10～500mg好ましくは100～500mg、非経口で1～100mg、好ましくは10～100mgであり、これを1回であるいは数回に分けて
15 投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少い量で十分な場合もある。

- 本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば
20 乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要によりショ糖、ゼ
25 ラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶化乃至溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

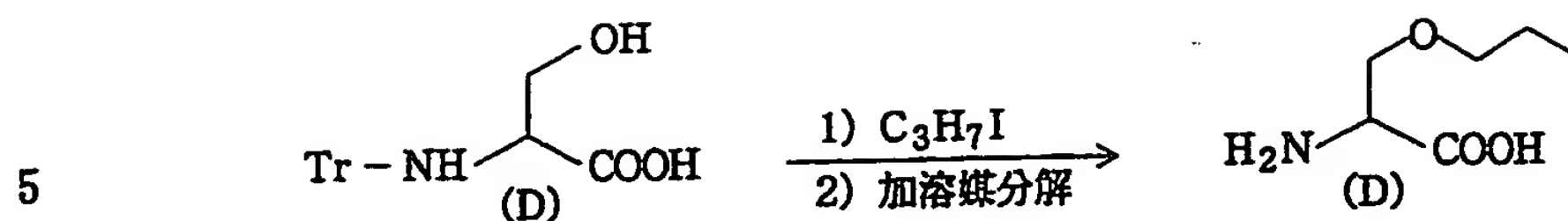
発明を実施するための最良の形態

つぎに、実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明する。なお、実施例で用いられる中間体の製造法を参考例として説明する。

なお、参考例や実施例中、Tr はトリチル基を、Bzl はベンジル基を、tBu は tert-ブチル基を、iBu はイソブチル基を、HOBT は 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを、DCC はジシクロヘキシルカルボジイミドを意味する。

参考例 1

(1)



60%水素化ナトリウム10g, イミダゾール0.35g及び乾燥テトラ
 ヒドロフラン90mlの混合液に, -15°C でN-トリチル-D-セリ
 ン8.3g, テトラヒドロフラン50mlの混合液を15分かけて滴下し,
 10 -15°C で45分間攪拌した。これにヨウ化プロピル32gを加え, $-$
 5°C で2時間攪拌した。さらに -15°C で60%水素化ナトリウム4.0g,
 ヨウ化プロピル64gを加え, -5°C で終夜攪拌した。反応液に水400ml
 を加え, エーテル100mlで2回抽出した。

水層は氷酢酸で中和し, エーテル120mlで2回抽出した。エーテ
 15 ルを合わせ, 5%クエン酸水溶液及び飽和食塩水で洗浄し, 乾燥, 濃
 縮し, 油状物を得た。これに10%酢酸-エタノール溶液36mlを加
 え, 室温で終夜攪拌した。沈殿物を濾取し, エタノール及びエーテル
 で洗浄し, O-プロピル-D-セリン3.2gを得た。

理化学的性状

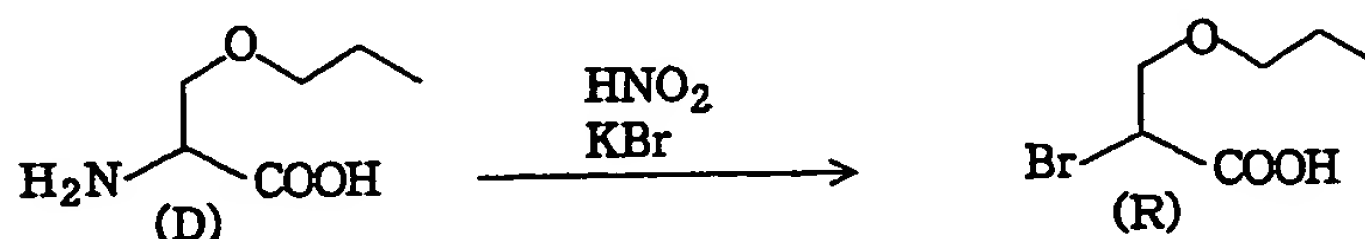
20 質量分析値 (m/z) (EI) : 147 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (D_2O , TMS 内部標準)

δ : 0.87 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.46~1.69 (2H, m),
 3.51 (2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 3.87 (2H, m)

(2)

25



・ O-プロピル-D-セリン11.5g, 臭化カリウム32.7g及び23%

硫酸 60ml の混合液に、亜硝酸ナトリウム 7.12g を水 70ml に溶解したものを -5°C で 1 時間かけて滴下した。 0°C で 5 時間攪拌し、反応液を塩化メチレン 100ml で 4 回抽出し、乾燥、濃縮して、2R-ブromo-3-プロポキシプロピオン酸 12.9g を得た。

5 理化学的性状

質量分析値 (m/z) (EI) : 211 (M^+)

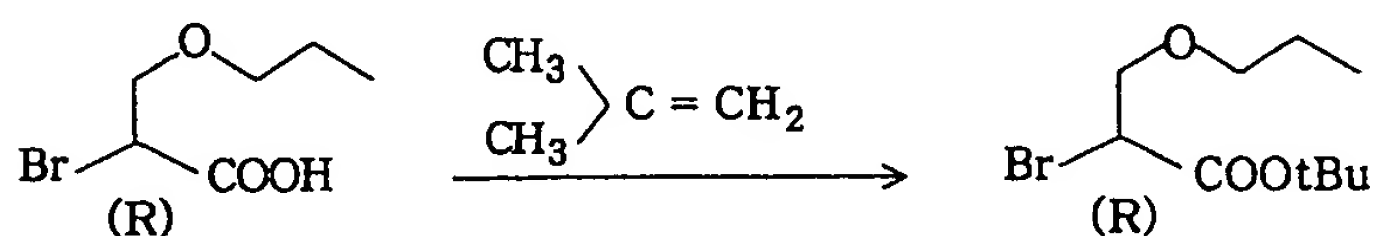
核磁気共鳴スペクトル (CDCl_3 , TMS 内部標準)

δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.41~1.71 (2H, m),

3.50 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 3.85 (2H, m),

10 4.35 (1H, m)

(3)



15

2R-ブromo-3-プロポキシプロピオン酸 16.4g, 塩化メチレン 50ml の混合液に、 -40°C で同体積のイソブテン及び濃硫酸 2ml を加え、封管し、室温で終夜攪拌した。反応液を 1/2 の体積になるまで濃縮し、塩化メチレン層を 10% 炭酸ナトリウム水溶液で 2 回洗浄し、乾燥、濃縮し、tert-ブチル 2R-ブromo-3-プロポキシプロピオネート 18.2g を得た。

20

理化学的性状

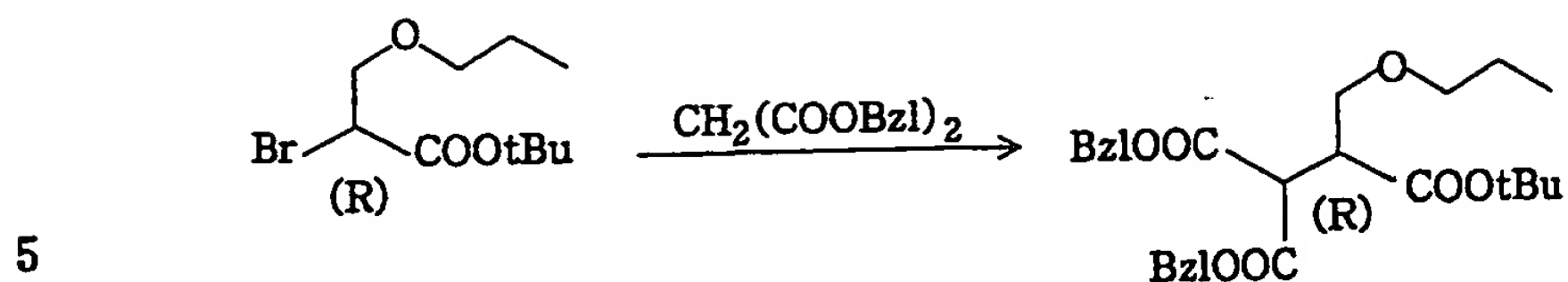
核磁気共鳴スペクトル (CDCl_3 , TMS 内部標準)

δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.47 (9H, s),

25 1.46~1.60 (2H, m), 3.46 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$),

3.79 (2H, m), 4.20 (1H, m)

(4)



マロン酸ジベンジルエステル19.4gとN, N-ジメチルホルムアミド70mlの混合液に、氷冷下カリウム tert-ブトキシド7.65gを加えた。これに、tert-ブチル 2R-ブromo-3-プロポキシプロ

10 ピオネートとN, N-ジメチルホルムアミド30mlの混合液を0℃で1時間かけて滴下し、5℃以下で終夜攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル100mlで4回抽出し、乾燥、濃縮し、ベンジル [2-ベンジルオキシカルボニル-3R-(tert-ブ

15 理化学的性状

質量分析値 (m/z) (FAB): 471 (M⁺ + 1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 0.84 (3H, t, J = 7.7Hz), 1.39 (9H, s),

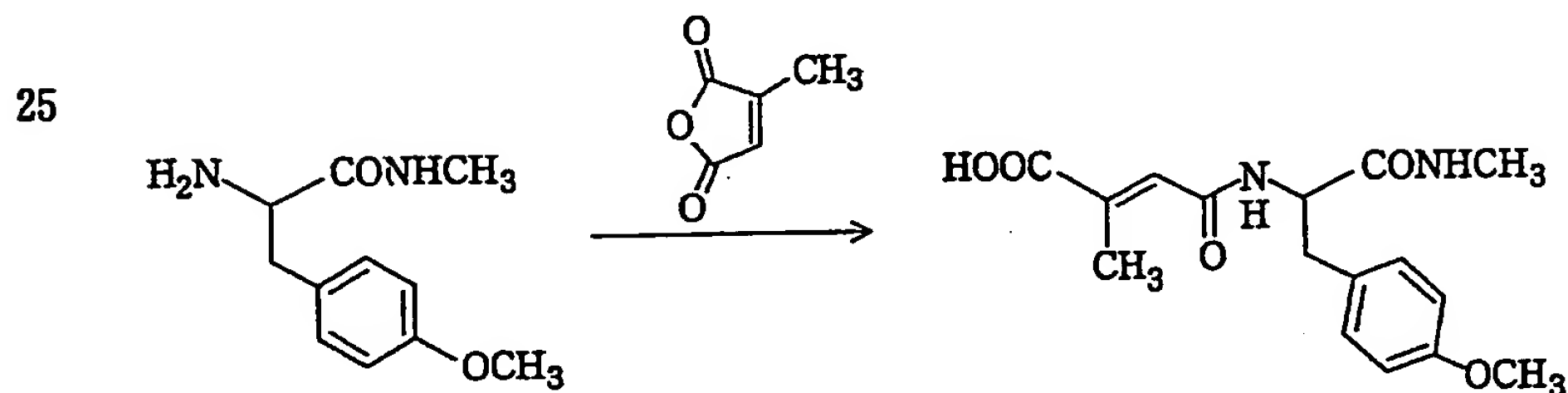
1.46~1.50 (2H, m), 3.25 (2H, t, J = 7.0Hz),

20 3.48 (1H, s), 3.60 (2H, m),

4.01 (1H, d, J = 9.0Hz),

5.11~5.17 (4H, m), 7.26~7.34 (10H, m)

参考例 2



N, O-ジメチルチロシンアミド 50g, 乾燥クロロホルム 400ml, シトラコン酸無水物 27g の混合液を室温にて 6 時間攪拌した後, 減圧濃縮し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, クロロホルム-メタノール-酢酸にて溶出し, N^α-(3-カルボキシ-2-ブテノイル)-N, O-ジメチルチロシンアミド 20g を得た。

理化学的性状

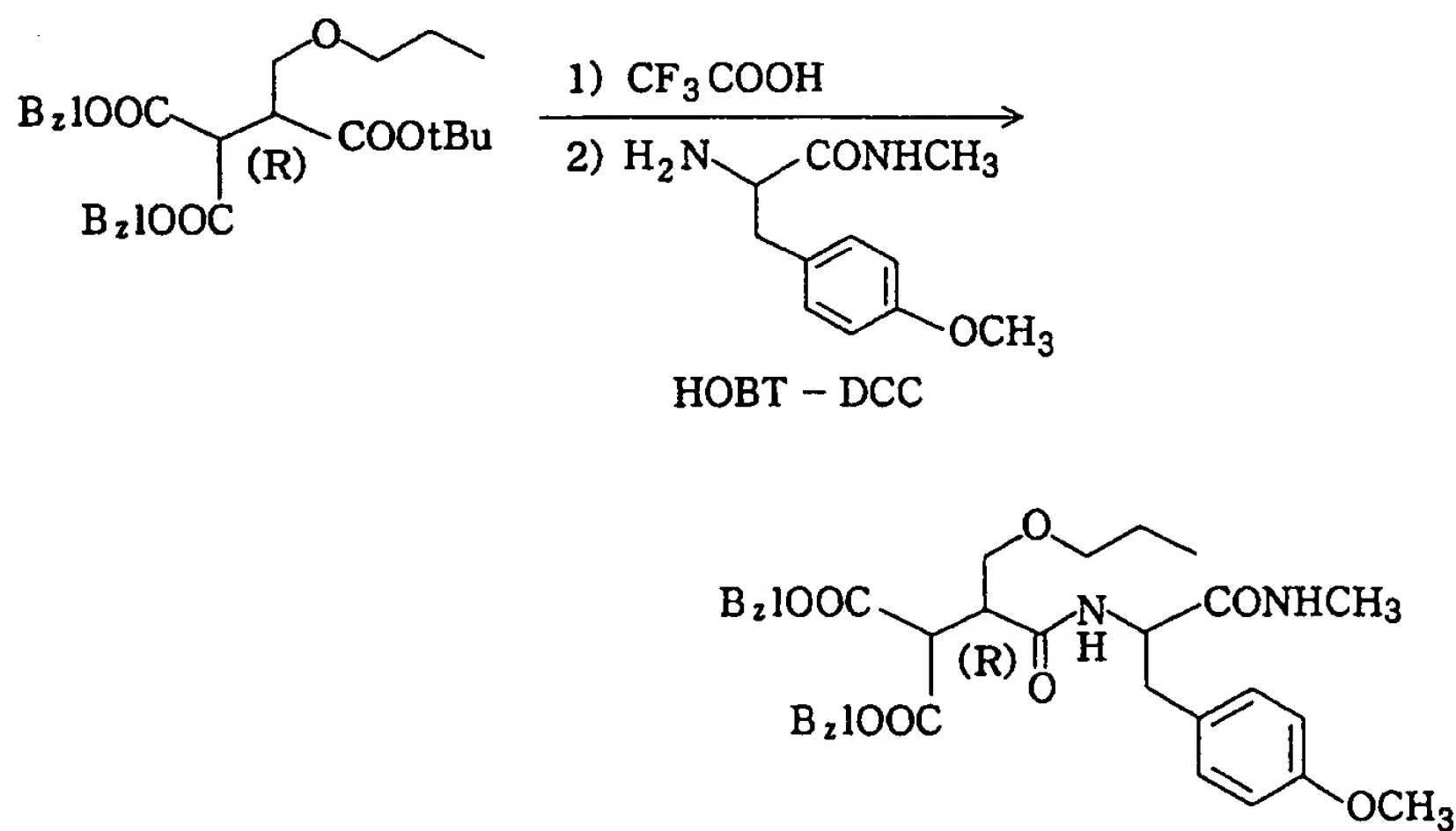
質量分析値 (m/z) (FAB) : 321 (M⁺ + 1)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 1.73 (3H, s), 2.59 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4Hz),
 3.20 (1H, m), 3.70 (3H, s), 4.27~4.33 (1H, m),
 5.74 (1H, s), 6.82 (2H, d, J = 6.8Hz),
 7.12 (2H, d, J = 6.8Hz), 7.81 (1H, d, J = 2Hz),
 8.46 (1H, d, J = 7.2Hz), 12.80 (1H, br)

参考例 3

(1)



ベンジル [2-ベンジロキシカルボニル-3R-(tert-ブトキシカルボニル)-4-プロポキシ] ブチレート 29.0g 及び 95% トリフルオロ酢酸水溶液 50ml の混合液を 5℃以下で終夜攪拌した。濃縮し, 油状物 25.5g を得た。これと, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾー

ル9.88g, N-メチルモルホリン7.47g, O-メチルチロシン N-メチルアミド15.3g 及びN, N-ジメチルホルムアミド150mlの混合液に, 氷冷下ジシクロヘキシルカルボジイミド15.2g 及びテトラヒドロフラン150mlの混合液を滴下し, 室温で終夜攪拌した。

- 5 濃縮後酢酸エチルを加え, 有機層を10%クエン酸水溶液, 飽和重曹水, 飽和食塩水で洗浄し, 乾燥, 濃縮後, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, クロロホルムにて溶出し, N^α-[[3, 3-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-2R-プロポキシメチル]プロピオニル]-N, O-ジメチルチロシンアミド25.0gを得た。

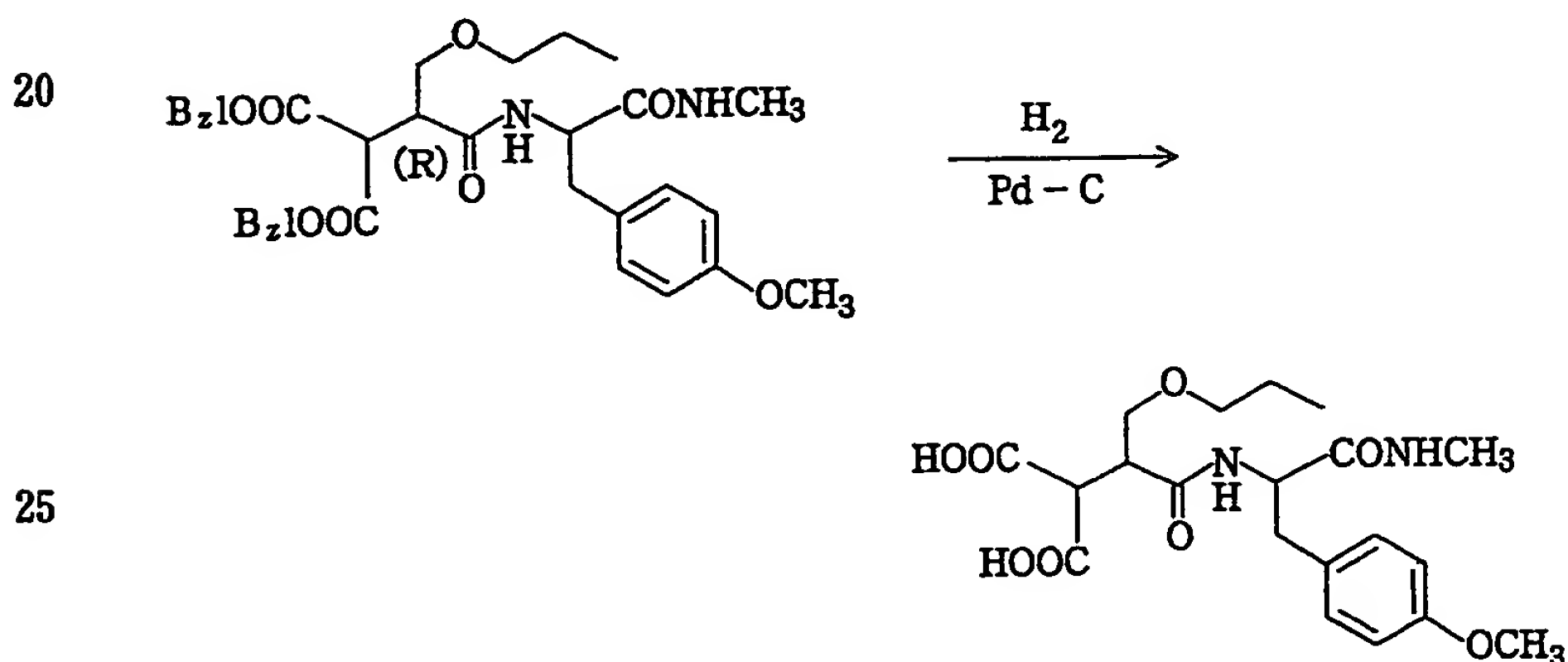
10 理化学的性状

質量分析値 (m/z) (FAB): 606 (M⁺ + 1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

- δ: 0.78 (3H, t, J = 7.7Hz), 1.24~1.36 (2H, m),
 2.69 (3H, d, J = 5.0Hz), 3.78 (3H, s),
 15 4.60 (1H, m), 5.09~5.16 (4H, m), 6.30 (1H, s),
 6.55 (1H, d, J = 8.5Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.5Hz),
 7.10 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.26~7.32 (10H, m)

(2)



N^α-[[3, 3-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-2R-プロポキシメチル]プロピオニル]-N, O-ジメチルチロシンアミド300mg,

メタノール5ml及び10%パラジウム-炭素触媒50mgの混合液の容器内を水素ガスで置換し、室温で2時間攪拌した。触媒を濾去後、濃縮し、N^o-[(3,3-ビスカルボキシ-2-プロポキシメチル)プロピオニル]-N,O-ジメチルチロシンアミド190mgを得た。

5 理化学的性状

質量分析値 (m/z) (FAB) : 425 (M⁺ + 1)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d₆, TMS 内部標準)

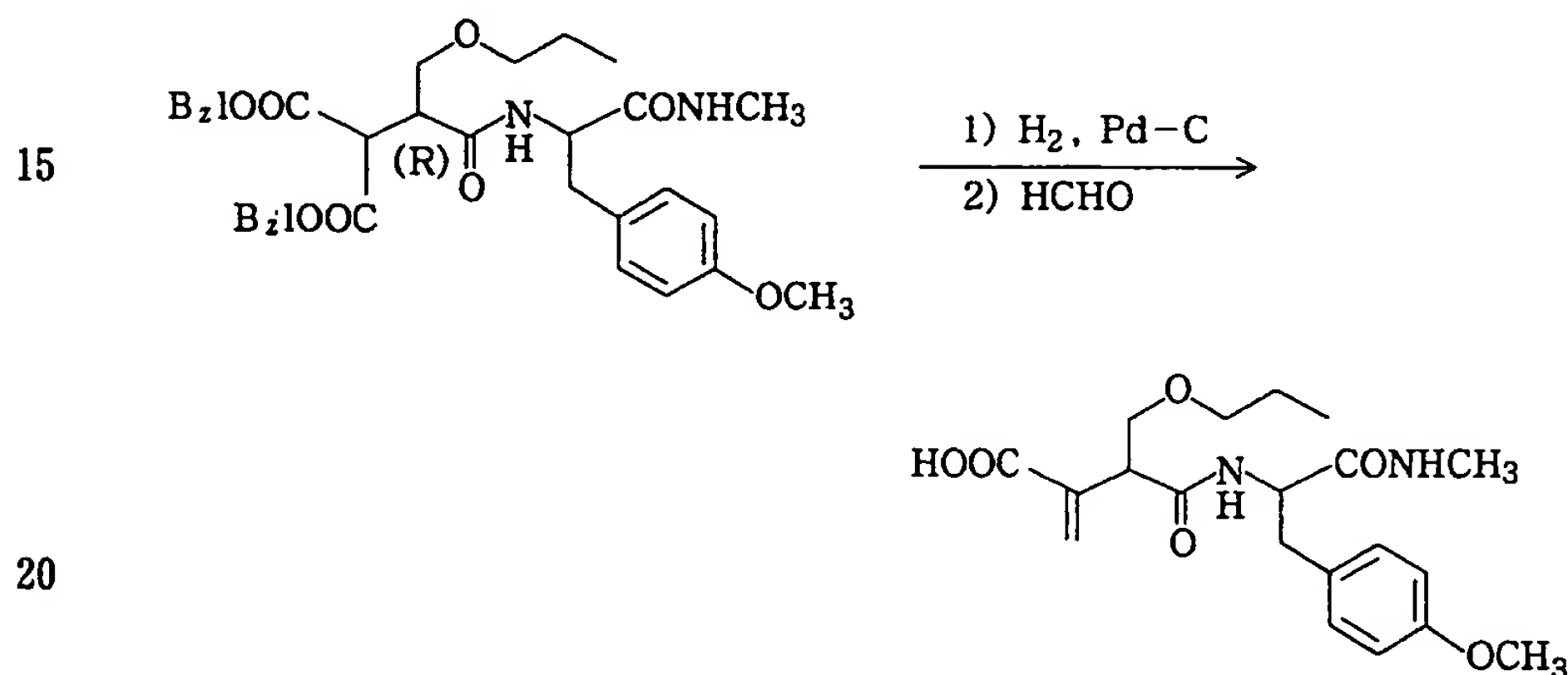
δ : 0.73~0.85 (3H, m), 1.31~1.46 (2H, m),

2.60 (3H, d, J = 4.4Hz), 3.70 (3H, s),

10 4.66 (1H, m), 6.82 (2H, d, J = 7.8Hz),

7.12 (2H, d, J = 7.8Hz), 7.86 (1H, d, J = 4.4Hz)

参考例 4



25 N^o-[[3,3-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-2R-プロポキシメチル]プロピオニル]-N,O-ジメチルチロシンアミド4.9g, ギ酸アンモニウム2.55g, 10%パラジウム-炭素触媒1.0g及びエタノール70mlの混合液の容器内を水素ガスで置換し、室温で1時間攪拌した。触媒を濾去後、濾液にピペリジン0.76gを加え、室温で30分間攪拌し、35%ホルマリン水溶液を3.8ml加え、室温で終夜攪拌した。

さらに、1時間加熱還流した後、濃縮し、10%クエン酸水溶液を加

え、これを酢酸エチルで3回抽出した。有機層は炭酸カリウム水溶液で抽出し、水層は塩酸でpH4とし、塩化メチレンで再び抽出した。塩化メチレン抽出液を乾燥、濃縮し、 N^{α} -[(3-カルボキシ-2-プロポキシメチル)-3-ブテノイル]-N,O-ジメチルチロシンアミド1.5gを得た。

理化学的性状

質量分析値 (m/z) (FAB) : 393 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 0.76~0.83 (3H, m), 1.37~1.48 (2H, m),

2.57 (3H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.70 (3H, s),

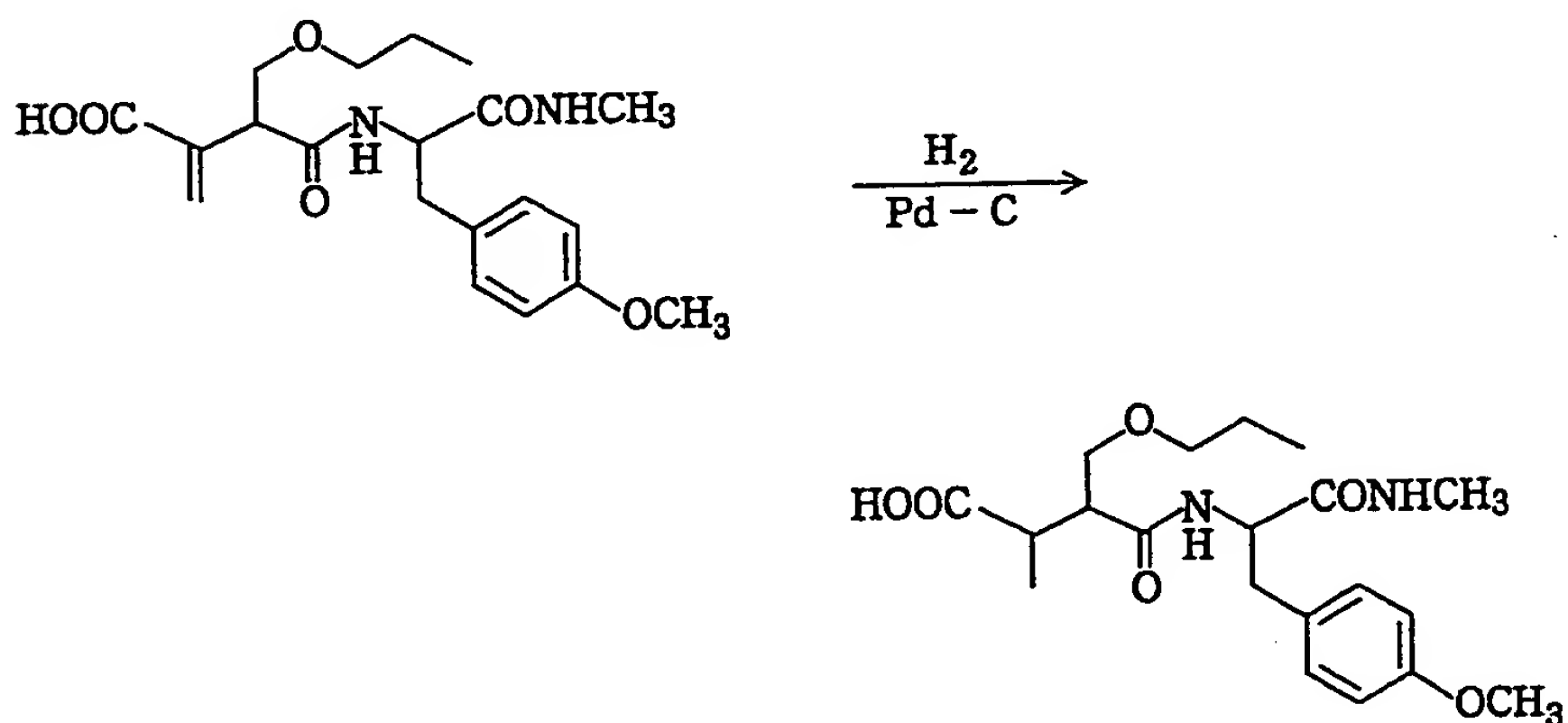
4.38 (1H, m), 5.53, 6.06 (2H, s),

6.77 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.05 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$),

7.71 (1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$),

12.60 (1H, s)

参考例 5



N^{α} -[(3-カルボキシ-2-プロポキシメチル)-3-ブテノイル]-N,O-ジメチルチロシンアミド500mg, メタノール10ml及びパラジウム-炭素触媒50mgの混合液の容器内を水素ガスで置換し、室温で5時間攪拌した。触媒を濾去後、濃縮し、 N^{α} -[(3-カルボキシ-2-プロポキシメチル)ブチリル]-N,O-ジメチルチロ

シンアミド470mgを得た。

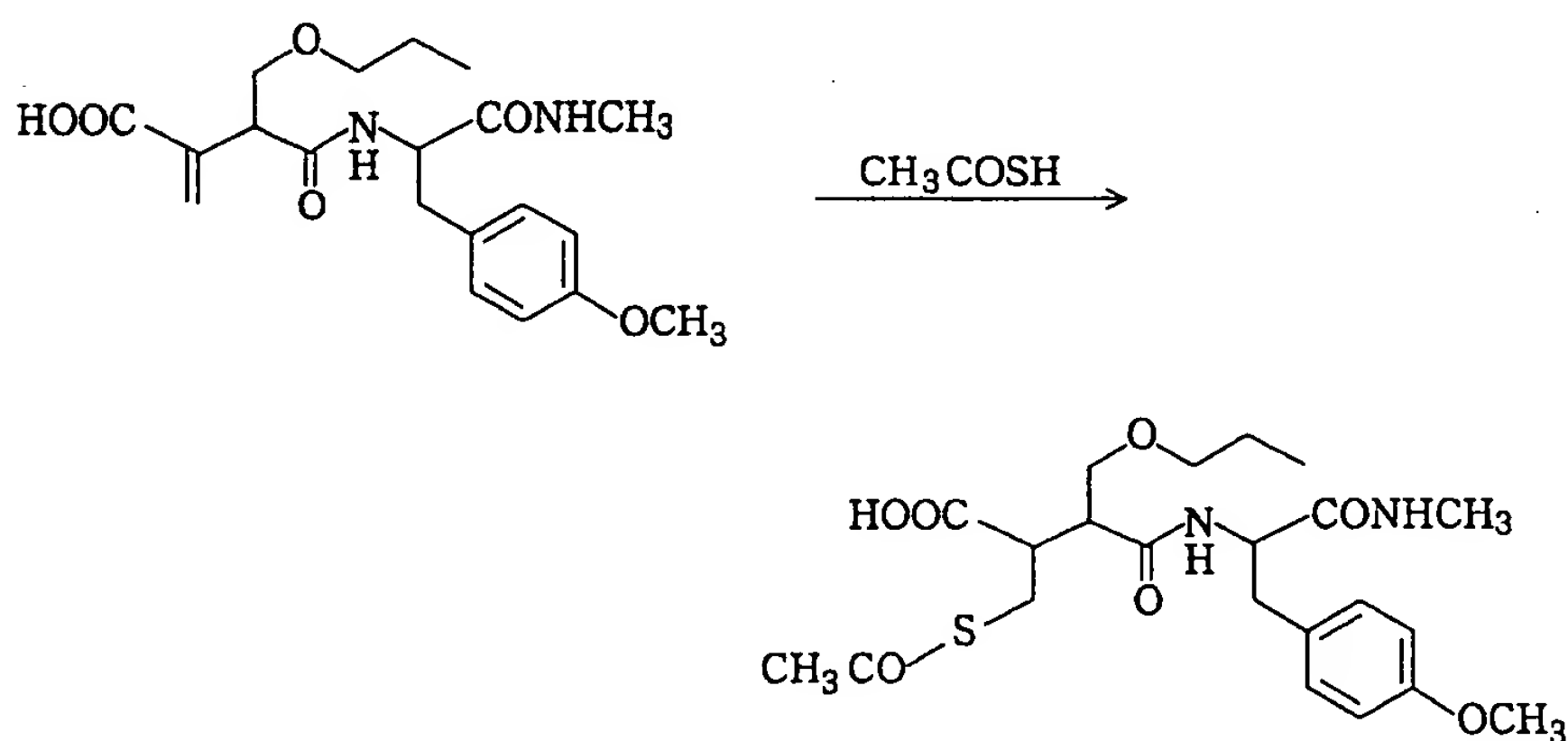
理化学的性状

質量分析値 (m/z) (FAB) : 395 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d_6 , TMS 内部標準)

5 δ : 0.59 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 0.74~0.86 (3H, m),
1.40~1.45 (2H, m), 2.58 (3H, d, $J = 4.4\text{Hz}$),
3.69 (3H, s), 4.43 (1H, m), 6.80 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$),
7.14 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$),
8.31 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$)

10 参考例 6



20 N^a - [(3-カルボキシ-2-プロポキシメチル) - 3-ブテノイル] - N, O-ジメチルチロシンアミド 1.0g 及びチオ酢酸 6ml の混合液を室温で終夜攪拌した。濃縮し, 残渣をエーテルで洗浄し, N^a - [(3-カルボキシ-4-アセチルチオ-2-プロポキシメチル) ブチリル] - N, O-ジメチルチロシンアミド 0.8g を得た。

25 理化学的性状

質量分析値 (m/z) (FAB) : 469 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d_6 , TMS 内部標準)

δ : 0.78~0.82 (3H, m), 1.39~1.44 (2H, m),
2.25 (3H, s), 2.58 (3H, d, $J = 4.4\text{Hz}$),

3.65 (3H, s), 6.74 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$),
 7.13 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$),
 8.40 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$)

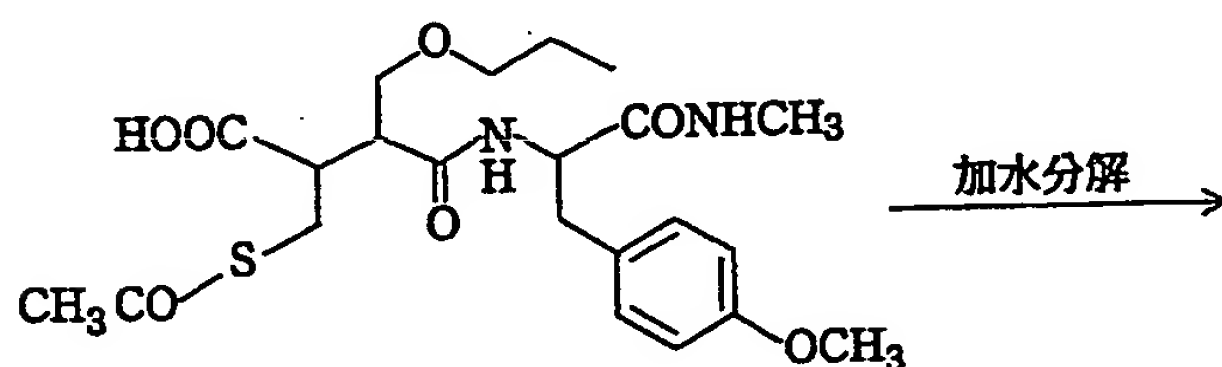
融点: $185 - 186^\circ\text{C}$ (メタノールより再結晶)

5 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7\text{S} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として)

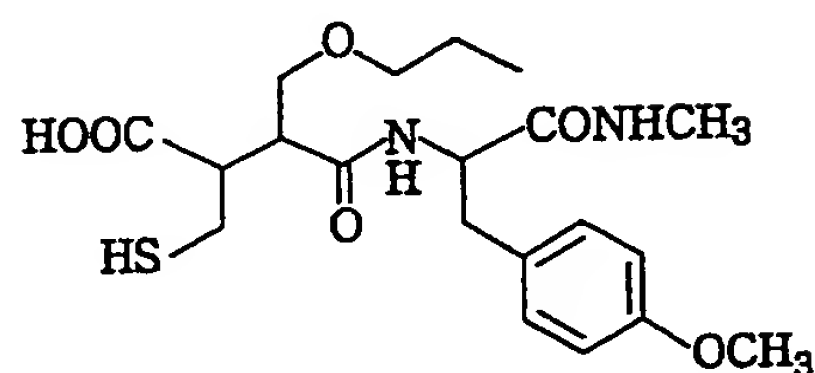
	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	55.33	6.96	5.87	6.71
実験値	55.54	6.72	5.82	6.91

参考例 7

10



15



20

N^α - [(3-カルボキシ-4-アセチルチオ-2-プロポキシメチル)ブチリル] - N, O-ジメチルチロシンアミド 200mg をメタノール 10ml に溶解した。アルゴンガスを吹き込みながら 1N-水酸化ナトリウム水溶液 0.86ml を加え、2 時間室温で攪拌した。1N-塩酸 1ml を加え濃縮した後、水を加え生じた沈殿を濾取し、 N^α - [(3-カルボキシ-4-メルカプト-2-プロポキシメチル)ブチリル] - N, O-ジメチルチロシンアミド 130mg を得た。

25

理化学的性状

質量分析値 (m/z) (FAB): 428 ($\text{M}^+ + 1$)

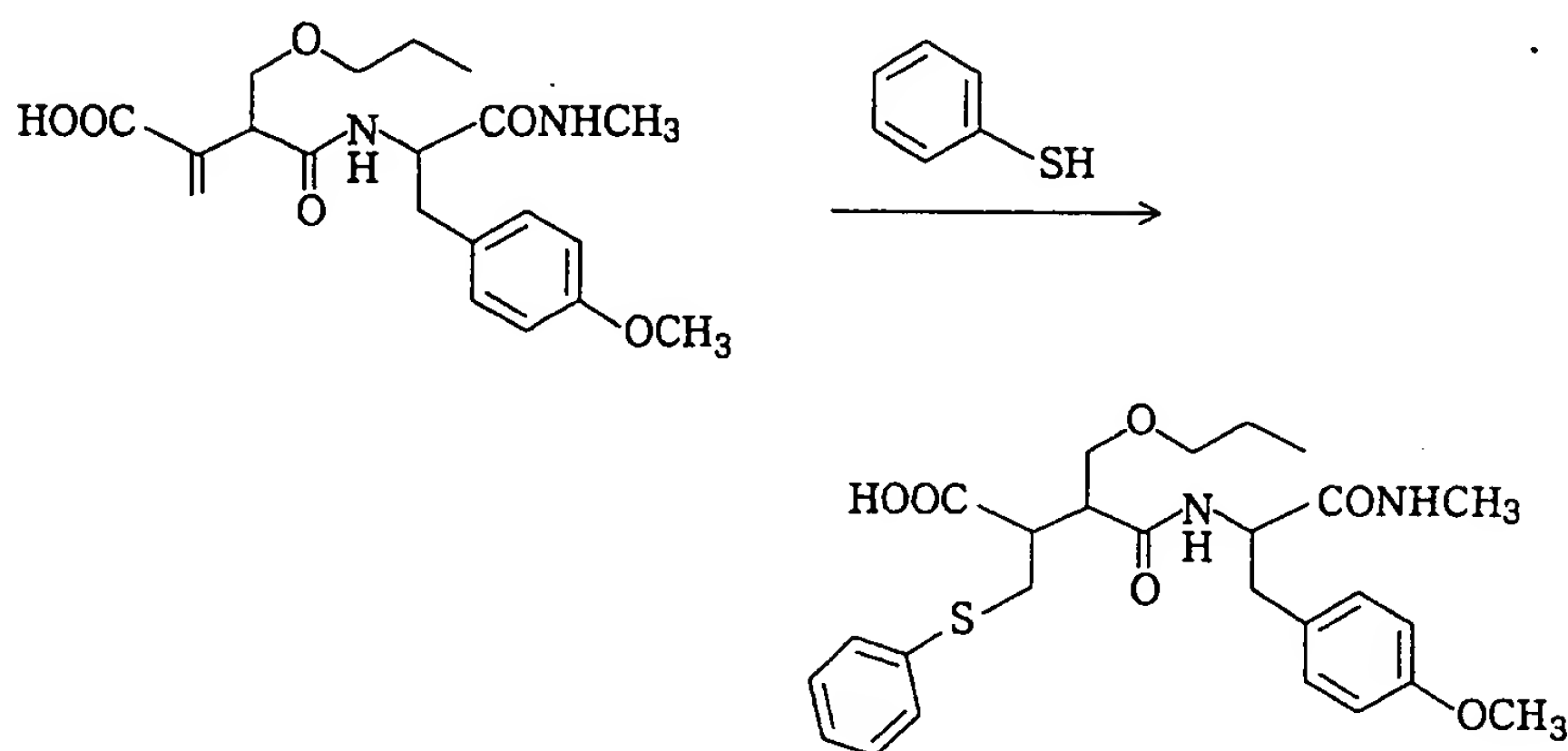
核磁気共鳴スペクトル ($\text{DMSO}-d_6$, TMS 内部標準)

δ : 0.78~0.82 (3H, m), 1.39~1.46 (2H, m),

2.59 (3H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 3.72 (3H, s),
 6.82 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.15 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$),
 7.54 (2H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 8.40 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$)

参考例 8

5



10

N^a - [(3-カルボキシ-2-プロポキシメチル) - 3-ブテノイ
 ル] - N, O-ジメチルチロシンアミド 1.0g, チオフェノール 5ml
 の混合液を遮光し, 60℃で2日間攪拌した。エーテルを加え, 沈殿物
 を濾取し, エーテルで洗浄し, N^a - [(3-カルボキシ-4-フェニ
 ルチオ-2-プロポキシメチル) ブチリル] - N, O-ジメチルチロ
 シンアミド 200mg を得た。

20

理化学的性状

質量分析値 (m/z) (FAB): 504 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 0.78~0.82 (3H, m), 1.38~1.46 (2H, m),

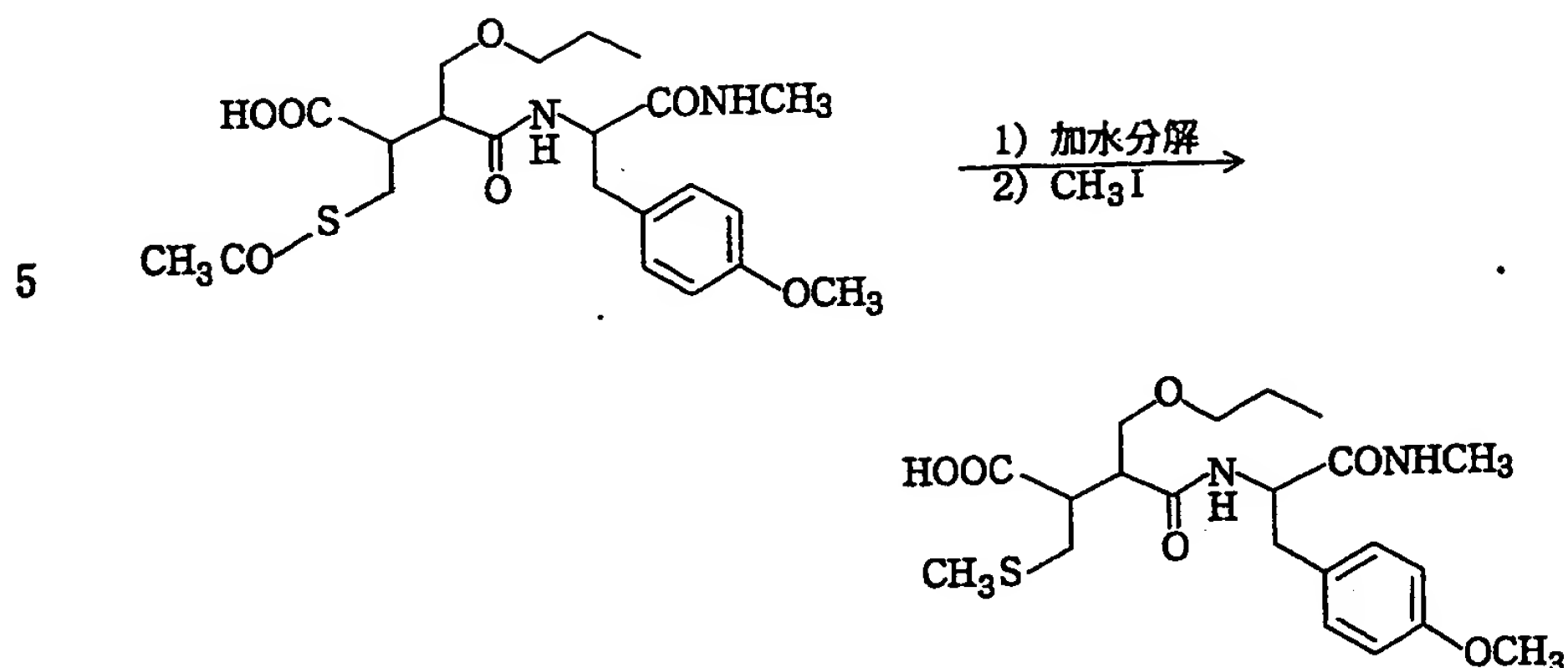
2.60 (3H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 3.68 (3H, s),

25

6.71 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.99 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$),

7.64 (1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 8.50 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$)

参考例 9



15 N^a - [(3 - カルボキシ - 4 - アセチルチオ - 2 - プロキシメチル) ブチリル] - N, O - ジメチルチロシンアミド 800mg 及びメタノール 10ml の混合液に室温でアルゴンガスを吹き込みながら 1N - 水酸化ナトリウム水溶液 8.5ml を加え, 30 分間攪拌した。ヨウ化メチル 0.97g を加え, さらに 2 時間攪拌した。1N - 塩酸 10ml を加え濃縮し, 水を加え, 沈殿物を濾取し, N^a - [(3 - カルボキシ - 4 - メチルチオ - 2 - プロキシメチル) ブチリル] - N, O - ジメチルチロシンアミド 650mg を得た。

理化学的性状

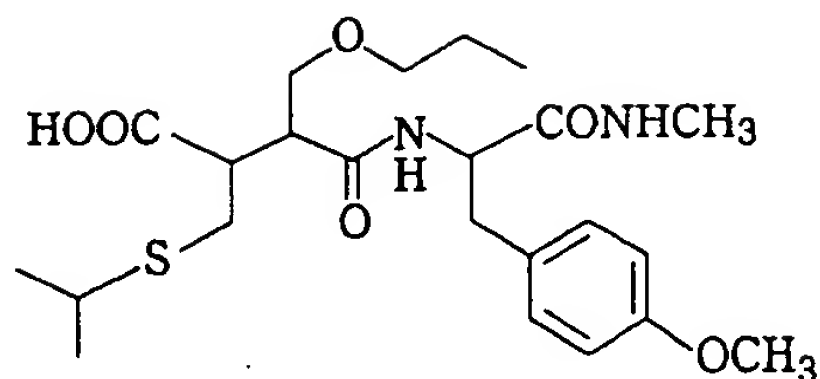
20 質量分析値 (m/z) (FAB): 441 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d_6 , TMS 内部標準)

25 δ : 0.79~0.83 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.36~1.46 (2H, m),
2.59 (3H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 3.39 (3H, s),
3.68 (3H, s), 6.81 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$),
7.16 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$),
8.43 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$)

参考例 10

5



10

N^a - [(3 - カルボキシ - 4 - アセチルチオ - 2 - プロポキシメチル) ブチリル] - N, O - ジメチルチロシンアミド 800mg を参考例 9 と同様の方法に付し, N^a - [(3 - カルボキシ - 4 - イソプロピルチオ - 2 - プロポキシメチル) ブチリル] - N, O - ジメチルチロシンアミド 730mg を得た。

理化学的性状

質量分析値 (m/z) (FAB) : 470 (M⁺ + 1)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d₆, TMS 内部標準)

15

δ : 0.79 ~ 0.83 (3H, t, J = 7.3Hz),

0.96, 1.02 (6H, d, J = 6.3Hz),

1.40 ~ 1.45 (2H, m), 2.60 (3H, d, J = 3.4Hz),

3.71 (3H, s), 6.80 (2H, d, J = 8.3Hz),

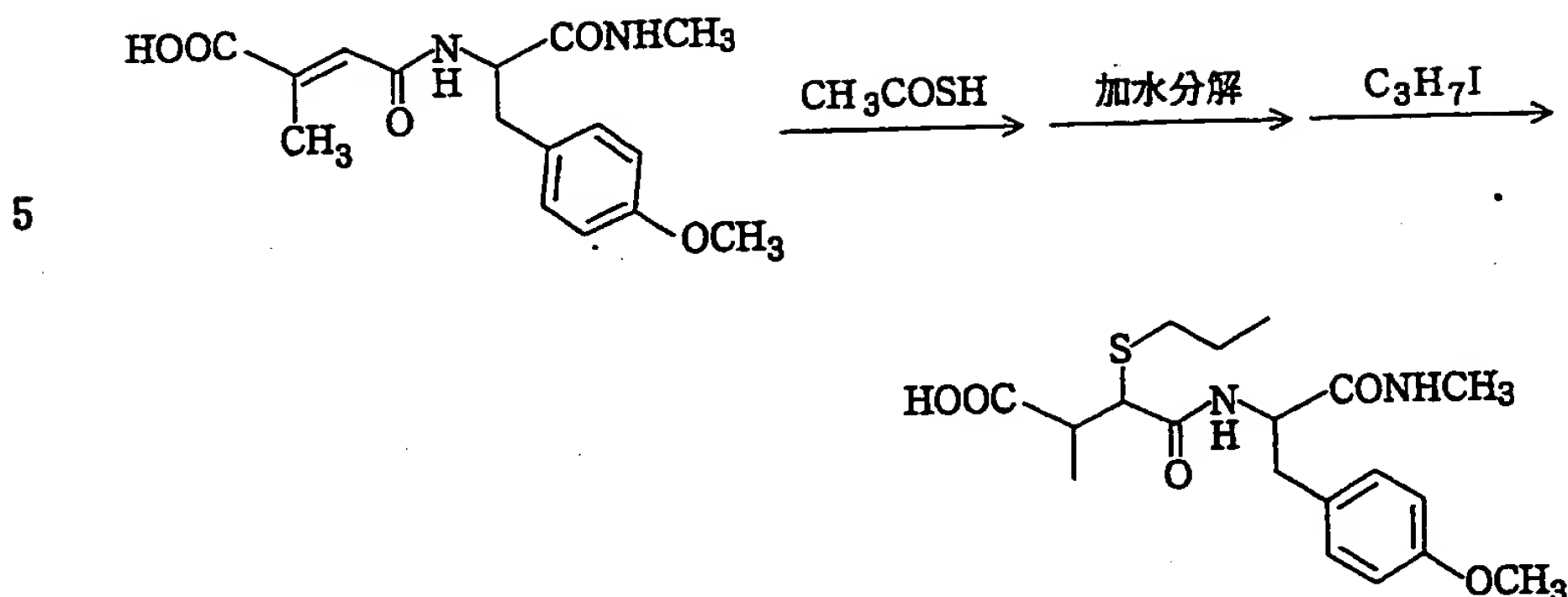
7.17 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.54 (1H, s),

20

8.46 (1H, d, J = 8.8Hz)

25

参考例 11



15

N^{α} - (3 - カルボキシ - 2 - ブテノイル) - N, O - ジメチルチロシンアミド 20g, チオ酢酸 80ml の混合液をアルゴン雰囲気下, 室温で 3 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し, 残渣にトルエン 200ml を加え, 再び減圧濃縮した。残渣をメタノール 150ml に溶解し, 氷浴にて 10℃以下に冷却した。10N - 水酸化ナトリウム水溶液 11ml を加え 2 時間アルゴン中で攪拌した。ヨウ化プロピル 21.3g を 10℃以下で加え, 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し, 残渣に水 300ml を加え, 生じた沈殿を濾取, 乾燥し, N^{α} - [(3 - カルボキシ - 2 - プロピルチオ) ブチリル] - N, O - ジメチルチロシンアミド 10g を 2 異性体混合物として得た。

20

理化学的性状

質量分析値 (m/z) (FAB): 397 ($M^+ + 1$)

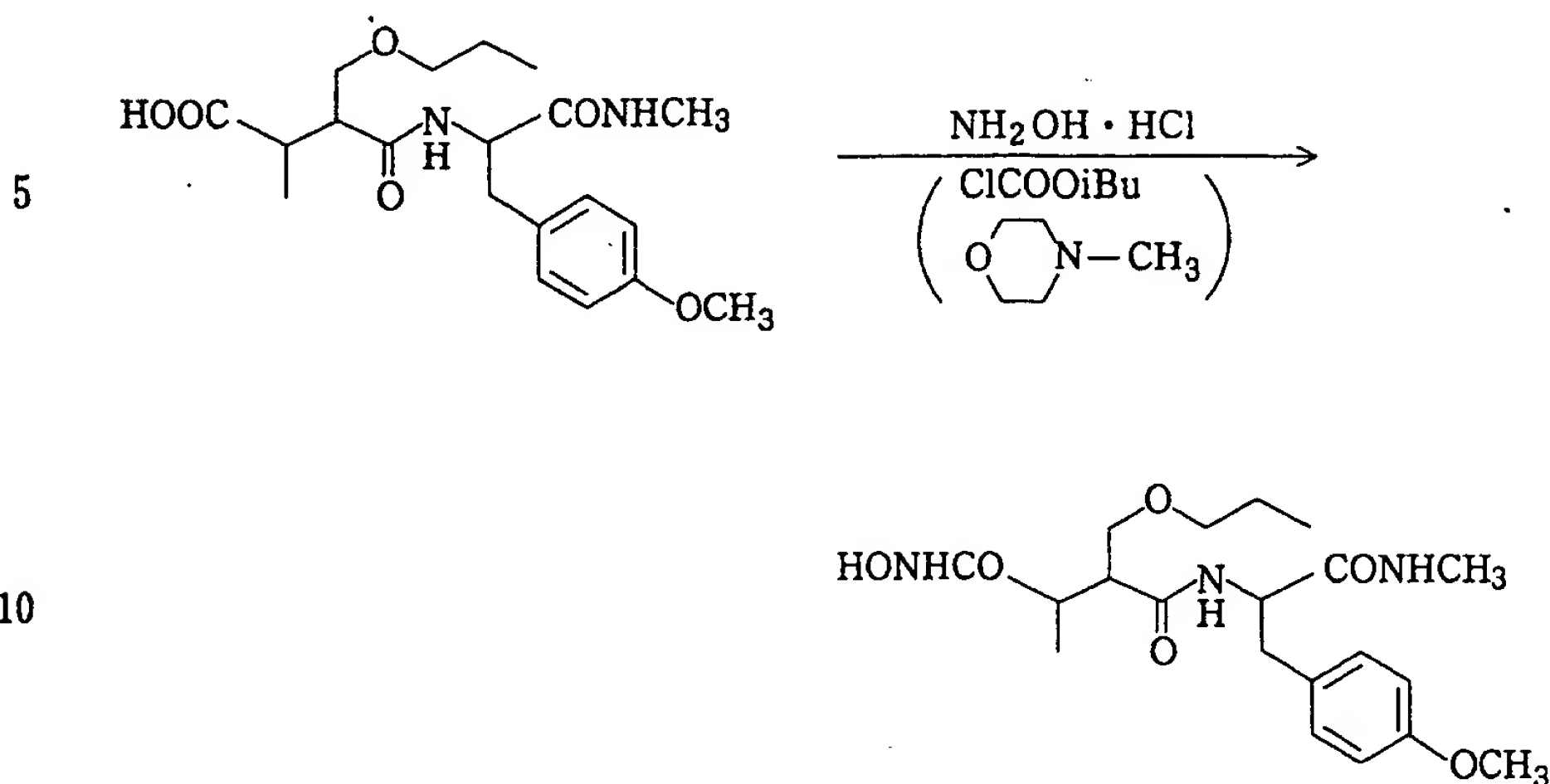
核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d_6 , TMS 内部標準)

25

δ : 0.67~1.0 (6H, (m)), 1.29~1.49 (2H, (m)),
 2.12~2.26 (1H, m), 2.40~2.60 (6H, (m)),
 2.60~2.73 (1H, m), 2.86~2.90 (1H, m),
 3.63~3.68 (3H, s), 4.35~4.52 (1H, m),
 6.79~6.82 (2H, (m)), 7.12~7.19 (2H, (m)),
 7.89 (1H, (m)), 8.34~8.39 (1H, (m)),

12.30 (1H, br s)

実施例 1



15 N^a - [(3 - カルボキシ - 2 - プロキシメチル) ブチリル] - N, O - ジメチルチロシンアミド 370mg, テトラヒドロフラン 10mg 及び N, N - ジメチルホルムアミド 2ml の混合液に, 氷冷下 N - メチルモルホリン 0.20ml, 続いてクロロギ酸イソブチル 0.26ml を加え, そのままの温度で 1 時間攪拌した。

20 塩酸ヒドロキシルアミン 210mg, N - メチルモルホリン 0.33ml 及び N, N - ジメチルホルムアミド 4ml の混合液を氷冷下加え, 5℃ 以下で終夜攪拌した。濃縮後, 酢酸エチル及び 10% 硫酸水素カリウム水溶液を加え, 沈殿物を濾取し, N^a - [[3 - (N - ヒドロキシカルバモイル) - 2 - プロキシメチル] ブチリル] - N, O - ジメチルチロシンアミド 120mg を得た。

理化学的性状

25 質量分析値 (m/z) (FAB): 410 ($M^+ + 1$)

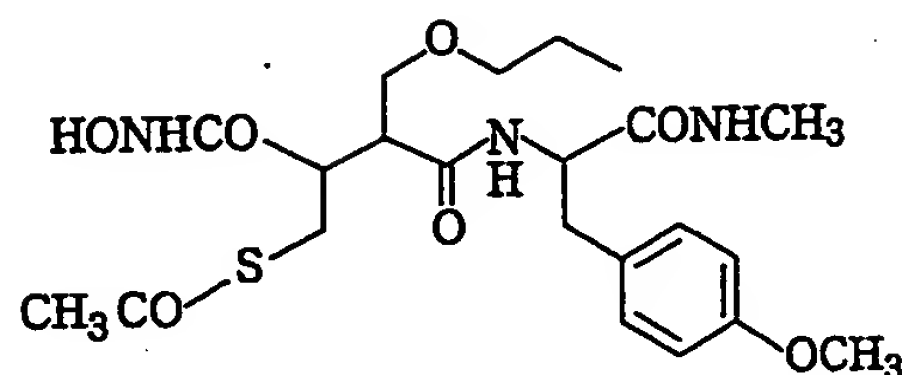
核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d_6 , TMS 内部標準)

δ : 0.46 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 0.80~0.83 (3H, m),
1.41~1.46 (2H, m), 2.59 (3H, d, $J = 4.4\text{Hz}$),
3.68 (3H, s), 6.79 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$),

7.15 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$),
 8.36 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.75 (1H, s),
 10.42 (1H, s)

実施例 2

5



- 10 N^a - [(3-カルボキシ-4-アセチルチオ-2-プロポキシメチル)ブチリル] - N, O-ジメチルチロシンアミド 800mg を実施例 1 と同様の方法に付し, N^a - [[3-(N-ヒドロキシカルバモイル)-4-アセチルチオ-2-プロポキシメチル)ブチリル] - N, O-ジメチルチロシンアミド 680mg を得た。

15 理化学的性状

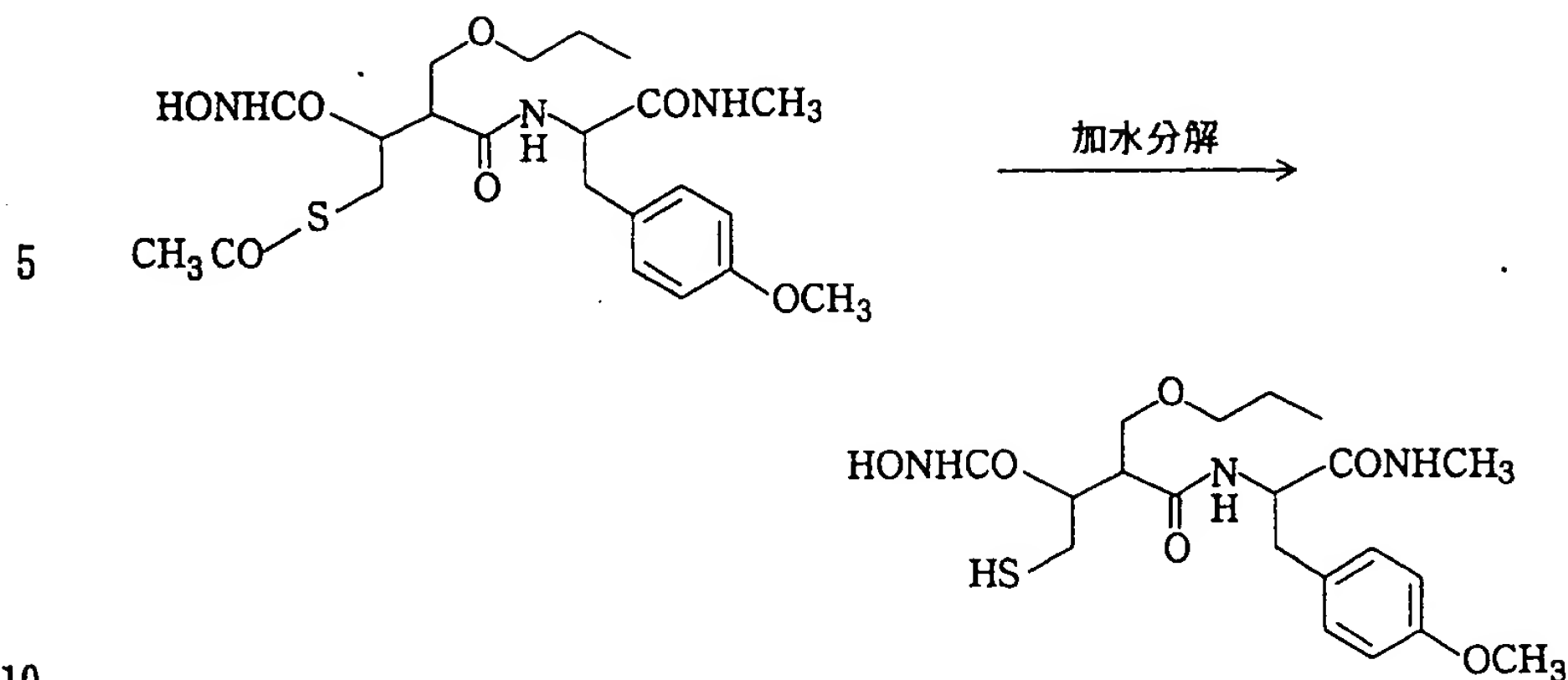
質量分析値 (m/z) (FAB): 484 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d_6 , TMS 内部標準)

- 20 δ : 0.78~0.82 (3H, m), 1.39~1.44 (2H, m),
 2.50 (3H, s), 2.59 (3H, d, $J = 4.8\text{Hz}$),
 3.72 (3H, s), 6.82 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$),
 7.15 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$),
 8.40 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.88 (1H, s),
 10.56 (1H, s)

25

実施例 3



15

N^α-[[3-(N-ヒドロキシカルバモイル)-4-アセチルチオ-2-プロポキシメチル]ブチリル]-N,O-ジメチルチロシンアミド460mg, メタノール10mlの混合液に室温でアルゴンガスを吹き込みながら1N-水酸化ナトリウム水溶液4.8mlを加え, 2時間攪拌した。1N-塩酸5.0mlを加え濃縮し, 水を加え, 沈殿物を濾取し, N^α-[[3-(N-ヒドロキシカルバモイル)-4-メルカプト-2-プロポキシメチル]ブチリル]-N,O-ジメチルチロシンアミド210mgを得た。

理化学的性状

20

質量分析値 (m/z) (FAB): 442 (M⁺ + 1)

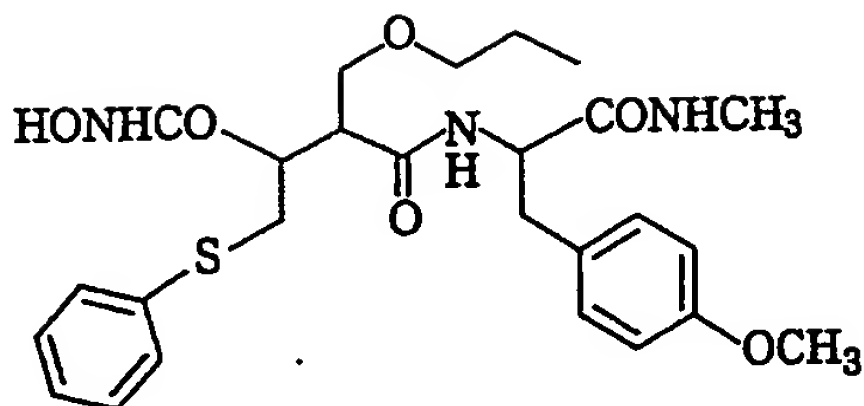
核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

25

δ: 0.79~0.82 (3H, m), 1.40~1.46 (2H, m),
 2.60 (3H, d, J = 4.9Hz), 3.72 (3H, s),
 6.82 (2H, d, J = 9.0Hz),
 7.16 (2H, d, J = 9.0Hz),
 7.38 (1H, d, J = 4.8Hz),
 8.42 (1H, d, J = 9.0Hz),
 8.88 (1H, s), 10.56 (1H, s)

実施例 4

5



10

N^{α} - [(3-カルボキシ-4-フェニルチオ-2-プロポキシメチル)ブチリル] - N, O-ジメチルチロシンアミド 150mg を実施例 1 と同様の方法に付し, N^{α} - [[3-(N-ヒドロキシカルバモイル)-4-フェニルチオ-2-プロポキシメチル]ブチリル] - N, O-ジメチルチロシンアミド 90mg を得た。

理化学的性状

質量分析値 (m/z) (FAB) : 518 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d_6 , TMS 内部標準)

15

δ : 0.79~0.82 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$),

1.40~1.46 (2H, m), 2.57 (3H, d, $J = 4.4\text{Hz}$),

3.67 (3H, s), 6.77 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$),

7.14 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$),

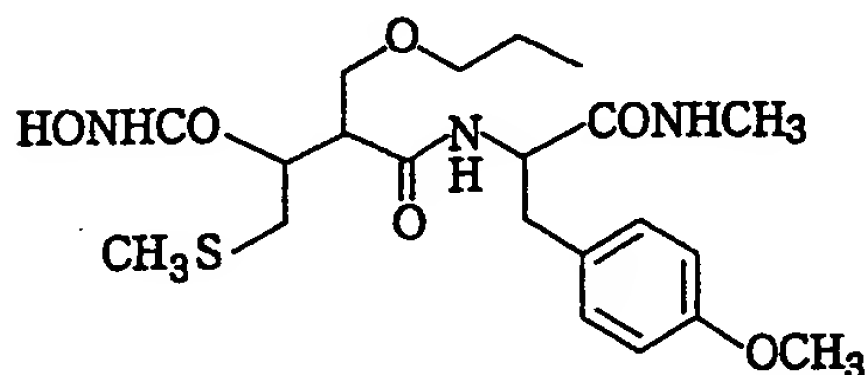
8.34 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.90 (1H, s),

20

10.60 (1H, s)

実施例 5

25



N^{α} - [(3-カルボキシ-4-メチルチオ-2-プロポキシメチル)ブチリル] - N, O-ジメチルチロシンアミド 275mg を実施例 1 と同様の方法に付し, N^{α} - [[3-(N-ヒドロキシカルバモイル)-

4-メチルチオ-2-プロポキシメチル] ブチリル] - N, O-ジメチルチロシンアミド 210mg を得た。

理化学的性状

質量分析値 (m/z) (FAB) : 456 ($M^+ + 1$)

5 核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 0.80~0.83 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$),

1.35~1.46 (2H, m), 2.61 (3H, d, $J = 4.0\text{Hz}$),

3.41 (3H, s), 3.71 (3H, s),

6.82 (2H, d, $J = 7.8\text{Hz}$),

10 7.17 (2H, d, $J = 7.8\text{Hz}$),

7.35 (1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$),

8.43 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$),

8.86 (1H, s), 10.52 (1H, s)

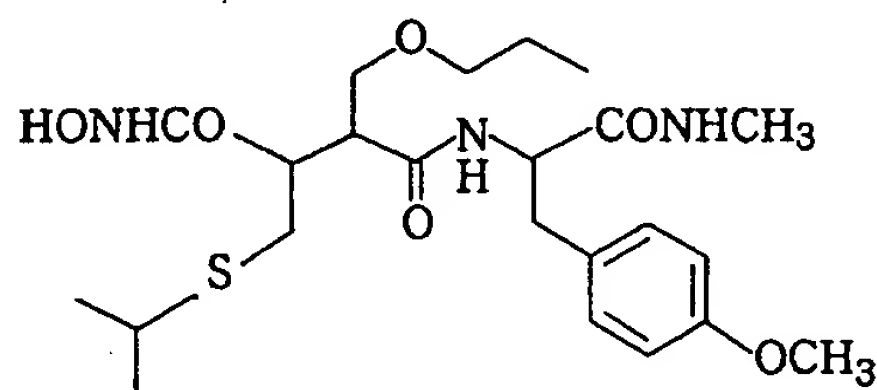
融点 252 - 254 °C (N, N-ジメチルホルムアミドより再結晶)

15 元素分析値 ($C_{21}H_{33}N_3O_6S$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	55.37	7.30	9.22	7.04
実験値	55.09	7.12	9.25	7.04

実施例 6

20



25 N^o - [(3-カルボキシ-4-イソプロピルチオ-2-プロポキシメチル) ブチリル] - N, O-ジメチルチロシンアミド 350mg を実施例 1 と同様の方法に付し, N^o - [[3 - (N-ヒドロキシカルバモイル) - 4-イソプロピルチオ-2-プロポキシメチル] ブチリル] - N, O-ジメチルチロシンアミド 150mg を得た。

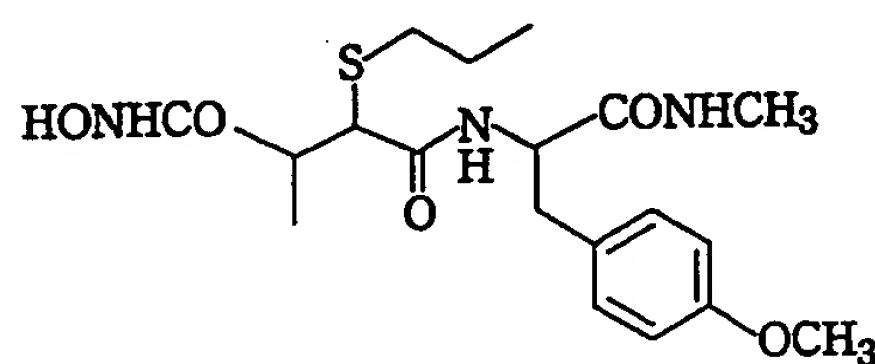
理化学的性状

質量分析値 (m/z) (FAB) : 484 ($M^+ + 1$)核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d_6 , TMS 内部標準) δ : 0.80~0.84 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$),5 0.90, 1.00 (6H, d, $J = 6.6\text{Hz}$),1.41~1.47 (2H, m), 2.60 (3H, d, $J = 3.4\text{Hz}$),3.71 (3H, s), 6.79 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$),7.18 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$),7.36 (1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$),10 8.46 (1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$),

8.85 (1H, s), 10.49 (1H, s)

実施例 7

15



異体性 A

20

N^{α} -[(3-カルボキシ-2-プロピルチオ)ブチリル]-N, O-ジメチルチロシンアミド 7.1g を乾燥テトラヒドロフラン 150ml, N, N-ジメチルホルムアミド 10ml の混液に溶解した。混合液をアルゴン気流中 5°C 以下に冷却し, N-メチルモルホリン 2.4ml を加えた後, クロロギ酸イソブチル 2.8ml を 5°C 以下で滴下した。 5°C 以下で 20 分間攪拌した後, ヒドロキシルアミン塩酸塩 1.9g, N-メチルモルホリン 3ml, N, N-ジメチルホルムアミド 20ml の混合液を加えた。

25

3 時間攪拌した後, 反応液を減圧濃縮した。残渣に希塩酸 50ml を加え, 生じた沈殿を濾取した。沈殿を水, エーテルで洗った後, 乾燥し, N^{α} -[[3-(N-ヒドロキシカルバモイル)-2-プロピルチオ]

ブチリル] - N, O - ジメチルチロシンアミド 5.2g を 2 異性体混合物として得た。1g をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム - メタノール - 酢酸 (100 : 2 : 2) で溶出し、N^a - [[3 - (N - ヒドロキシカルバモイル) - 2 - プロピルチオ] ブチリル] - N, O - ジメチルチロシンアミド異性体 A 0.3g, (異性体 B 0.3g) を得た。

理化学的性状

質量分析値 (m/z) (FAB) : 412 (M⁺ + 1)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d₆, TMS 内部標準)

10 δ : 0.54 (3H, d, J = 6.8Hz),
 0.85 (3H, t, J = 7.2Hz),
 1.43 (2H, q, J = 7.2Hz), 1.89~2.33 (1H, m),
 2.44 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.58 (3H, d, J = 4.0Hz),
 2.65~2.71 (1H, m), 2.85~2.88 (1H, m),
15 3.67 (3H, s), 4.47 (1H, m),
 6.79 (2H, d, J = 8.4Hz),
 7.14 (2H, d, J = 8.4Hz),
 7.85 (1H, d, J = 4.4Hz),
 8.34 (1H, d, J = 8.8Hz),
20 8.75 (1H, br s), 10.43 (1H, s)

処方例 1 (錠剤)

	1 錠の含有量
実施例 5 の化合物	10 mg
5 乳 糖	109 mg
コーンスターチ	27.25mg
ヒドロキシプロピルセルロース	3 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.75mg
	150 mg

10

実施例 5 の化合物、乳糖及びコーンスターチを混合機にて混合し、この混合物を予め調製したヒドロキシプロピルセルロース水溶液を用い流動層造粒法にて造粒した。得られた造粒物を40℃にて乾燥後ステアリン酸マグネシウムと均一に混合し、圧縮成形を行い1錠当り重量150mgの錠剤を得た。

15

処方例 2 (錠剤)

	1 錠の含有量
実施例 5 の化合物	40 mg
20 乳 糖	130.5mg
コーンスターチ	14.5mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4 mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
25	200 mg

実施例 5 の化合物、乳糖及びコーンスターチを混合機にて混合し、この混合物を、予め調製したヒドロキシプロピルセルロース水溶液を用い流動層造粒法にて造粒した。得られた造粒物を 40℃にて乾燥し、

この造粒物にカルボキシメチルセルロースカルシウム及びステアリン酸マグネシウムを均一に混合後圧縮成形し、1錠当り重量200mgの錠剤を得た。

5

10

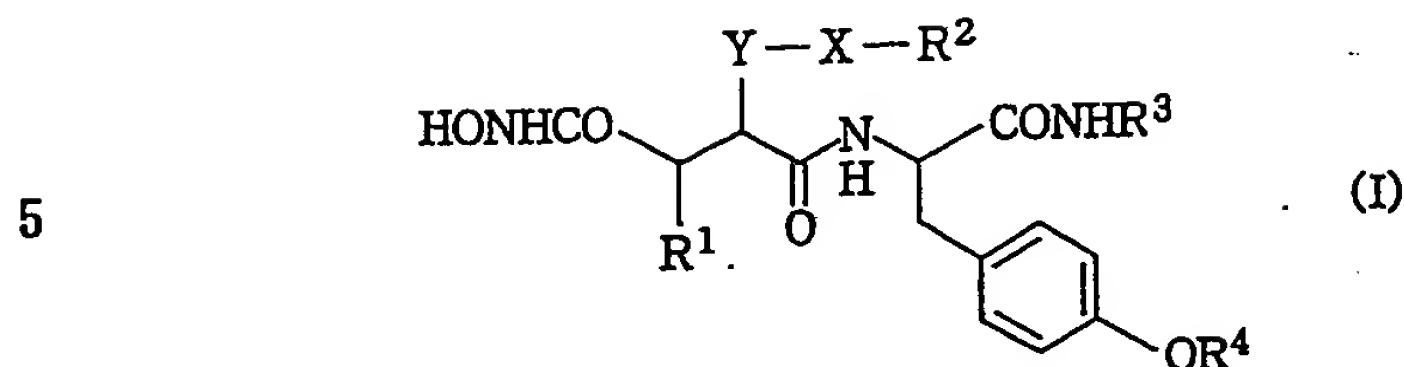
15

20

25

請求の範囲

1. 一般式 (I)



(式中の記号は以下の意味を表わす。

10 R^1 : メルカプト基, 低級アルキルチオ基, アリールチオ基及び低級
アシルチオ基からなる群より選択された置換基で置換されて
いてもよい低級アルキル基。

R^2 , R^3 及び R^4 : 同一又は異って, 低級アルキル基。

X : 酸素原子又は硫黄原子。

Y : 単結合又は低級アルキレン基。)

15 示される化合物, 製薬学的に許容されるその塩, 製薬学的に許容
されるその水和物, 製薬学的に許容されるその溶媒和物, 又はその
立体異性体。

2. 基- $Y-X-R^2$ がプロポキシメチル基又はプロピルチオ基である
請求項1記載の化合物。

20 3. 基- $Y-X-R^2$ がプロポキシメチル基又はプロピルチオ基で, か
つ, R^1 が低級アルキル基又は低級アルキルチオメチル基である請
求項1記載の化合物。

25 4. N^α -[[3-(N-ヒドロキシカルバモイル)-4-メチルチオ
-2-プロポキシメチル] ブチリル]-N, O-ジメチルチロシ
ンアミド, 製薬学的に許容されるその塩又はその立体異性体。

5. N^α -[[3-(N-ヒドロキシカルバモイル)-4-イソプロピ
ルチオ-2-プロポキシメチル] ブチリル]-N, O-ジメチル
チロシンアミド, 製薬学的に許容されるその塩又はその立体異性体。

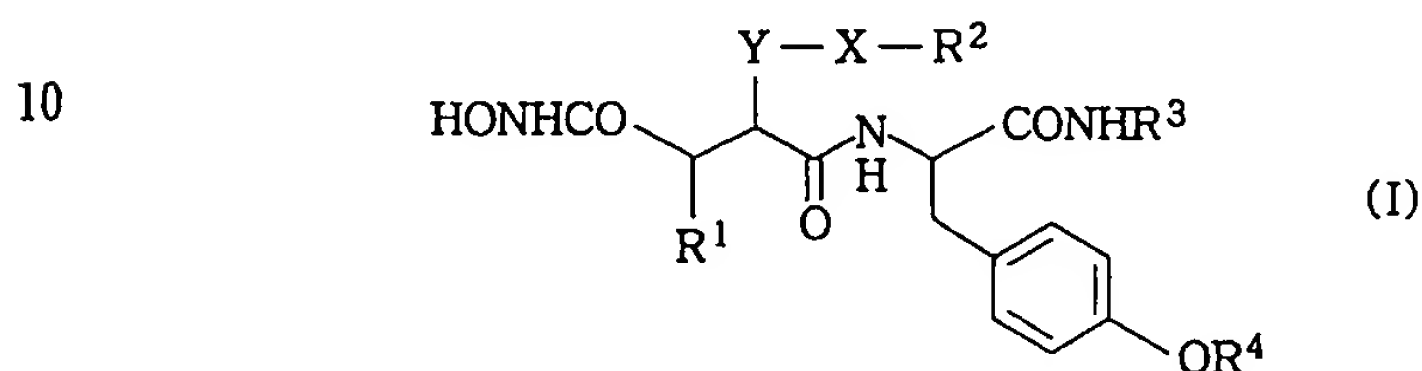
6. N^α -[[3-(N-ヒドロキシカルバモイル)-2-プロピルチ

オ] ブチリル] - N, O - ジメチルチロシンアミド, 製薬学的に許容されるその塩又はその立体異性体。

7. 請求項 I に記載の化合物 (I), 製薬学的に許容されるその塩, 製薬学的に許容される水和物, 製薬学的に許容される溶媒和物又はその立体異性体及び製薬学的に許容される担体からなる医薬組成物。

8. 結合組織破壊の亢進を主な原因とする疾患の予防及び/又は治療剤である請求項 7 記載の医薬組成物。

9. 一般式 (I)



(式中の記号は以下の意味を表わす。

15 R^1 : メルカプト基, 低級アルキルチオ基, アリールチオ基及び低級アシルチオ基からなる群より選択された置換基で置換されていてもよい低級アルキル基。

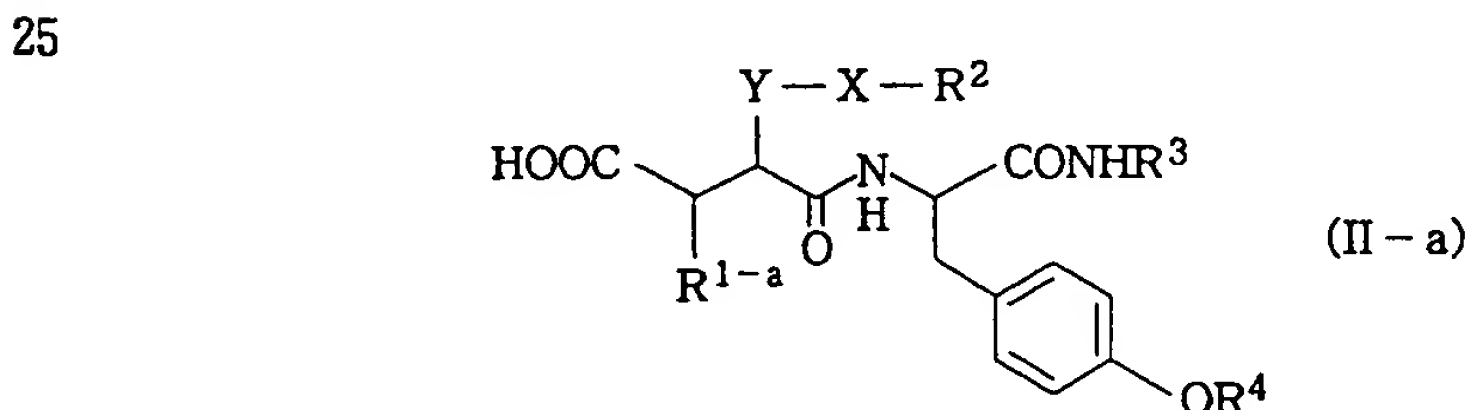
R^2 , R^3 及び R^4 : 同一又は異って, 低級アルキル基。

X : 酸素原子又は硫黄原子。

20 Y : 単結合又は低級アルキレン基。)

で示される化合物, 製薬学的に許容されるその塩, 製薬学的に許容されるその水和物, 製薬学的に許容されるその溶媒和物, 又はその立体異性体の製造法において,

(a) 一般式 (II - a)



(式中、 R^2 , R^3 , R^4 , X 及び Y は前記の意味を有し、 R^{1-a} はメルカプト基で置換された低級アルキル基を除く R^1 と同一の基を意味する)

で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体と、

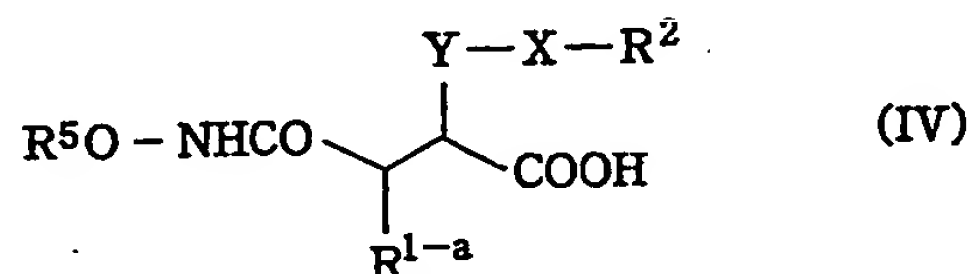
5 一般式 (III)



(式中、 R^5 は水素原子又は保護基を意味する)

で示される保護されていてもよいヒドロキシルアミン又はその塩とを反応させ、所望により次いで保護基を除去するか、

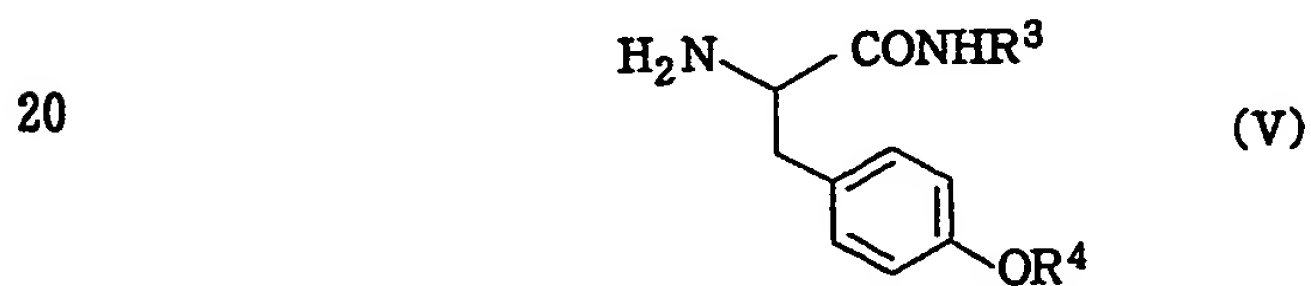
10 (b) 一般式 (IV)



15 (式中、 R^{1-a} , R^2 , R^5 , X 及び Y は前記の意味を有する)

で示される保護されていてもよいカルボン酸又はその反応性誘導体と、

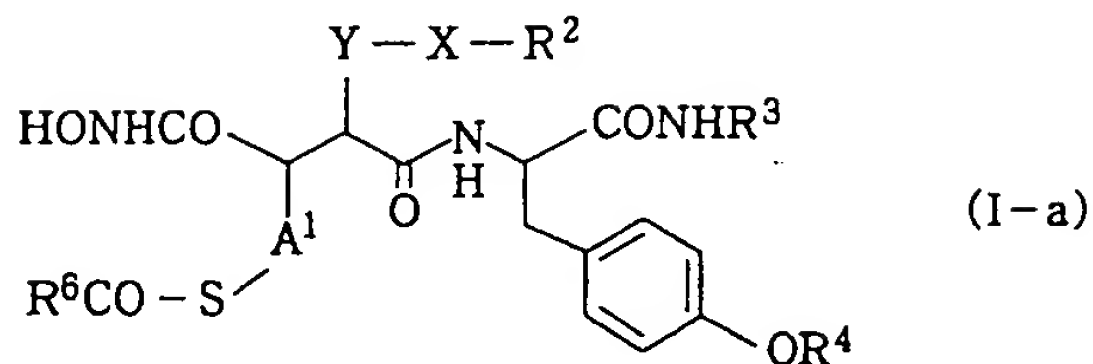
一般式 (V)



(式中、 R^3 及び R^4 は前記の意味を有する)

25 で示されるアミン又はその塩とを反応させ、所望により次いで保護基を除去するか、又は

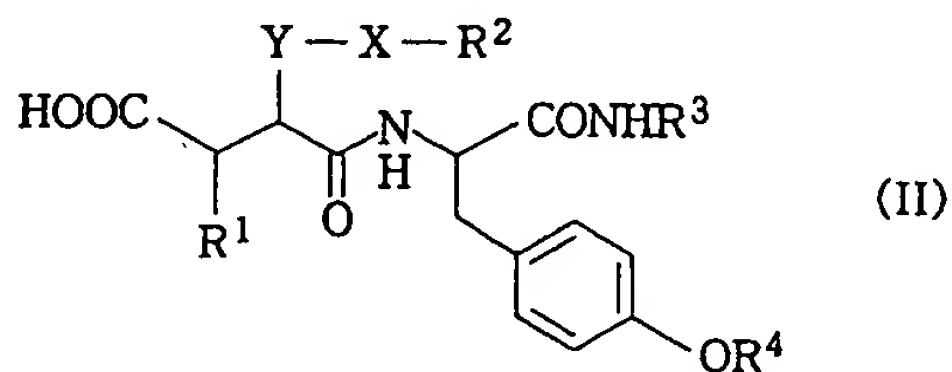
(c) 一般式 (I - a)



(式中、 R^2 , R^3 , R^4 , X 及び Y は前記の意味を有し、 R^6 は水素原子又は C_{1-5} アルキル基を、 A^1 は低級アルキレン基を意味する)

で示される低級アシルチオ低級アルキル基が置換した化合物を加水分解することを特徴とする製造法。

10. 一般式 (II)



(式中の記号は以下の意味を表わす。

R^1 : メルカプト基, 低級アルキルチオ基, アリールチオ基及び低級アシルチオ基からなる群より選択された置換基で置換されていてもよい低級アルキル基。

R^2 , R^3 及び R^4 : 同一又は異って, 低級アルキル基。

X : 酸素原子又は硫黄原子。

Y : 単結合又は低級アルキレン基。)

で示される化合物, その塩又はその立体異性体。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP92/01421

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07C259/06, 323/22, 327/32, A61K31/16, 31/255

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07C259/06, 323/22, 327/32, A61K31/16, 31/255

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P	JP, A, 4-149170 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), May 22, 1992 (22. 05. 92), (Family: none)	1-10
A	US, A, 4599361 (Searle), July 8, 1986 (08. 07. 86), & JP, A, 62-103052 & ZA, A, 8606850	1-10
A	EP, A, 214639 (Searle G. D. & Co.), March 18, 1987 (18. 03. 87), & AU, A, 8662408 & NO, A, 8603581 & PT, A, 83328 & FI, A, 8603607 & DK, A, 8604276 & US, A, 4743587 & EP, B, 214639 & DE, G, 3671891 & IL, A, 79971	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

January 6, 1993 (06. 01. 93)

Date of mailing of the international search report

February 2, 1993 (02. 02. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl.⁰ C07C259/06, 323/22, 327/32 A61K31/16, 31/255</p>																				
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl.⁰ C07C259/06, 323/22, 327/32 A61K31/16, 31/255</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CAS ONLINE</p>																				
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P</td> <td>JP, A, 4-149170 (山之内製薬株式会社), 22. 5月. 1992 (22. 05. 92) (ファミリーなし)</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US, A, 4599361 (Searle), 8. 7月. 1986 (08. 07. 86) & JP, A, 62-103052 & ZA, A, 8606850</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>EP, A, 214639 (Searle G. D. & Co.) 18. 3月. 1987 (18. 03. 87)</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table> <p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p> <p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p> <table border="1"> <tr> <td> <p>国際調査を完了した日</p> <p>06. 01. 93</p> </td> <td colspan="2"> <p>国際調査報告の発送日</p> <p>02.02.93</p> </td> </tr> <tr> <td> <p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP)</p> <p>郵便番号100</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p> </td> <td> <p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>小 沢 翔 雄</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3442</p> </td> <td> <p>4 H 6 9 1 7</p> </td> </tr> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	P	JP, A, 4-149170 (山之内製薬株式会社), 22. 5月. 1992 (22. 05. 92) (ファミリーなし)	1-10	A	US, A, 4599361 (Searle), 8. 7月. 1986 (08. 07. 86) & JP, A, 62-103052 & ZA, A, 8606850	1-10	A	EP, A, 214639 (Searle G. D. & Co.) 18. 3月. 1987 (18. 03. 87)	1-10	<p>国際調査を完了した日</p> <p>06. 01. 93</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>02.02.93</p>		<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP)</p> <p>郵便番号100</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>小 沢 翔 雄</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3442</p>	<p>4 H 6 9 1 7</p>
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号																		
P	JP, A, 4-149170 (山之内製薬株式会社), 22. 5月. 1992 (22. 05. 92) (ファミリーなし)	1-10																		
A	US, A, 4599361 (Searle), 8. 7月. 1986 (08. 07. 86) & JP, A, 62-103052 & ZA, A, 8606850	1-10																		
A	EP, A, 214639 (Searle G. D. & Co.) 18. 3月. 1987 (18. 03. 87)	1-10																		
<p>国際調査を完了した日</p> <p>06. 01. 93</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>02.02.93</p>																			
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP)</p> <p>郵便番号100</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>小 沢 翔 雄</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3442</p>	<p>4 H 6 9 1 7</p>																		

C (続き). 関与すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関与するときは、その関与する箇所の表示	関与する 請求の範囲の番号
	<p> &AU, A, 8662408 &NO, A, 8603581 &PT, A, 83328 &FI, A, 8603807 &DK, A, 8604276 &US, A, 4743587 &EP, B, 214639 &DE, G, 3671891 &IL, A, 79971 </p>	